

R.34.520 J/43⁴³

T.D.
J/43

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Departamento de Cirugía

Facultad de Medicina

28 JUL 2002



**RELACIÓN ENTRE TIEMPO DE ALMACENAMIENTO DE
LOS CONCENTRADOS DE HEMATÍES Y MORBILIDAD
EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA CARDÍACA**

TESIS DOCTORAL

Irene Jara López

Enero 2002



UNIVERSIDAD
de SEVILLA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
FACULTAD DE MEDICINA

**RELACIÓN ENTRE TIEMPO DE ALMACENAMIENTO DE
LOS CONCENTRADOS DE HEMATÍES Y MORBILIDAD
EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA CARDÍACA**

Doctorando

IRENE JARA LÓPEZ

Licenciada en Medicina y Cirugía
Especialista en Hematología y Hemoterapia

Directores

Dr. SANTIAGO RAMÓN LEAL NOVAL

Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias
Hospital Universitario Virgen de Rocío. Sevilla

Profesor Dr. JESÚS LOSCERTALES ABRIL

Catedrático de Cirugía de la Facultad de
Medicina de la Universidad de Sevilla

Sevilla, Enero de 2002.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
SECRETARÍA GENERAL



Esta registrada esta Tesis Doctoral
el folio 97 número 29 del libro

correspondiente.

Sevilla, 17 de enero de 2002

El Jefe del Negociado de Tesis,

UNIVERSIDAD
de SEVILLA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
FACULTAD DE MEDICINA

**D. SANTIAGO RAMÓN LEAL NOVAL, DOCTOR EN MEDICINA Y
CIRUGÍA Y D. JESÚS LOSCERTALES ABRIL, CATEDRÁTICO
DE CIRUGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

CERTIFICAN:

Que el trabajo de investigación clínica que presenta Dña. Irene Jara López, titulado "RELACIÓN ENTRE TIEMPO DE ALMACENAMIENTO DE LOS CONCENTRADOS DE HEMATÍES Y MORBILIDAD EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA CARDÍACA" para optar con él al Grado de Doctor, ha sido realizado bajo nuestra dirección y reúne todos los requisitos exigibles para el fin al que opta.

Para que conste firmamos la presente en Sevilla a 10 de Enero de 2002.

Fdo.: Dr. Santiago Ramón Leal Noval

Fdo.: Prof. Jesús Loscertales Abril

ÍNDICE

RESUMEN.....	8
1 INTRODUCCIÓN.....	13
1.1. Generalidades.....	14
1.2. Principales determinantes de la morbilidad en cirugía cardíaca	14
1.2.1 Factores de riesgo de mortalidad. Scoring de gravedad.....	14
1.2.2 Factores de riesgo infecciosos.....	17
1.2.2.1 Importancia de los factores de riesgo genéricos.....	17
1.2.2.2 Neumonía Nosocomial	19
1.2.2.3 Mediastinitis.....	22
1.2.2.4 Sepsis y Bacteriemias.....	23
1.2.2.5 Endocarditis sobre válvula protésica.....	24
1.2.2.6 Otras infecciones.....	25
1.2.3 Factores de riesgo de estancia prolongada en el postoperatorio de cirugía cardíaca.....	26
1.2.4 Factores de riesgo de infarto perioperatorio (POMI).....	26
1.2.5 Factores de riesgo de ventilación mecánica prolongada.....	27
1.3 Transfusión de Hemoderivados en Cirugía Cardíaca.....	28
1.3.1 Estadística de transfusiones internacional y nacional. Carga para Banco de sangre.....	28
1.3.2 Objetivo de la transfusión. Transporte y consumo de oxígeno en cirugía cardíaca.....	28
1.3.3 Causas de sangrado.....	35
1.3.4 Indicaciones de la transfusión.....	36
1.3.5 Variabilidad de las transfusiones. Criterios dispares. Trascendencia.....	37
1.4 Relación entre transfusión y morbilidad.....	39
1.4.1 Artículos que involucran a los hemoderivados en el	

aumento de la morbilidad.....	39
1.4.2 Problemática de la relación transfusión/morbilidad. Variables de confusión.....	41
1.4.3 Descripción de estudios observacionales. Limitaciones.....	42
1.4.3.1 Genéricos.....	42
1.4.3.2 Cirugía cardíaca.....	44
1.4.3.3 Limitaciones.....	46
1.4.4 Descripción de estudios controlados con distribución aleatoria.....	48
1.4.4.1 Genéricos.....	48
1.4.4.2 Cirugía cardíaca.....	51
1.4.4.3 Limitaciones.....	53
1.5 Relación entre tiempo de almacenamiento de los componentes sanguíneos y morbimortalidad.....	56
1.5.1 Donación, almacenamiento y transfusión de hemoderivados.....	56
1.5.2 Efectos adversos del tiempo de almacenamiento sobre la viabilidad de la sangre.....	57
1.5.2.1 Concentrado de hematíes. Cambios corpusculares. Deformabilidad, 2,3-DPG, Oxido nítrico.....	57
1.5.2.2 Sustancias bioactivas liberadas de los leucocitos presentes en las bolsas almacenadas. Estudios no clínicos.....	58
1.5.2.3 Estudios clínicos relacionados con los efectos adversos del tiempo de almacenamiento.....	60
1.5.2.3.1 Descripción de la teoría inmune y de la no inmune	62
1.6 Resumen de los efectos adversos del tiempo de almacenamiento sobre la morbimortalidad.....	65
1.7 Limitaciones de estudios previos que justifican la hipótesis y objetivo de la tesis.....	67
2 MÉTODO.....	68
2.2 Población de estudio.....	69

2.3	Diseño del estudio.....	70
2.4	Variables relacionadas con el tiempo de almacenamiento.....	70
2.5	Variables objetivos.....	71
2.6	Variables de confusión.....	72
2.7	Análisis estadístico.....	73
3	RESULTADOS	75
3.1	Resultados generales.....	76
3.2	Estancia en UCI mayor de cuatro días.....	76
3.3	Tiempo de ventilación mecánica igual o mayor de 24 horas.....	78
3.4	Infarto perioperatorio.....	80
3.5	Infección perioperatoria.....	81
4	TABLAS	85
5	DISCUSION	107
5.1	Estancia en UCI como marcador de morbilidad global.....	109
5.2	Tiempo de ventilación mecánica superior a 24 horas e incremento de la tasa de infarto perioperatorio	110
5.3	Infección postoperatoria severa.....	112
6	LIMITACIONES	114
7	CONCLUSIONES	116
8	BIBLIOGRAFÍA	118

LISTADO DE ABREVIATURAS Y SIGLAS:

AB: Antibiótico.

ACD/CPD: Soluciones conservadoras-anticoagulantes de sangre. (*Acid-Citrate-Dextrose/Citrate-Phosphate-Dextrose*).

ADA: Arteria coronaria descendente anterior.

APACHE: Acute Physiologic Score and Chronic Health Evaluation.

BCIA: Balón de contrapulsación intraaórtico.

CaO₂: Contenido arterial de oxígeno.

CABG: Injerto bypass de arteria coronaria. (*Coronary artery bypass grafting*).

CCV: Cirugía cardiovascular.

CEC: Circulación extracorpórea.

CH: Concentrado de hematíes.

CIA: Comunicación interauricular.

CO: Gasto cardíaco. (*Cardiac output*)

DE: Desviación estándar.

DO₂: Transporte de oxígeno. (*Delivery oxigen*)

2,3-DPG: 2,3 Difosfoglicerato.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

FE: Fracción de eyección.

FR: Frecuencia respiratoria.

Hb: Hemoglobina.

HTA: Hipertensión arterial.

IAM: Infarto agudo de miocardio.

IC: Intervalo de confianza.

IL: Interleukina.

ITU: Infección del tracto urinario.

NAV: Neumonía asociada a ventilador.

NN: Neumonía nosocomial.

NK: Célula asesina (*Natural killer*).

NYHA: Clasificación funcional de New York Heart Association.

POMI: Infarto de miocardio perioperatorio (*Perioperative myocardial infarction*).

PO₂: Presión parcial de oxígeno.

RBC: Células rojas sanguíneas (*Red blood cells*).

RCT: Estudio aleatorio controlado (*Randomized controlled trial*).

RR: Riesgo relativo.

SNC: Sistema nervioso central.

TCH: Transfusión de concentrado de hematíes.

TP: Tiempo de protrombina.

TPTA: Tiempo de tromboplastina parcial activada.

TRIM: Inmunomodulación asociada a transfusión (*transfusion-associated immunomodulation*).

TVM: Tiempo de ventilación mecánica.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

VM: Ventilación mecánica.

VO₂: Consumo de oxígeno.

RESUMEN

Introducción:

Las transfusiones sanguíneas constituyen una terapia habitual en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

La morbilidad de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca está estrechamente ligada al desarrollo de infección nosocomial postquirúrgica. Neumonía, mediastinitis, bacteriemia y endocarditis sobre válvula protésica son, todas ellas, de alta prevalencia en estos enfermos. Otra causa frecuente de morbilidad en este tipo de pacientes es la isquemia de órganos vitales, destacando por su trascendencia el infarto miocárdico perioperatorio (POMI) y pulmón de "bomba".

Los hematíes pueden almacenarse hasta 42 días, y algunos estudios demuestran una estrecha relación entre tiempo de almacenamiento de los concentrados y morbimortalidad.

La sangre almacenada puede provocar alteraciones en el sistema inmune del receptor, conduciendo a una inmunosupresión que se denomina *inmunomodulación inducida por la transfusión sanguínea* (efecto TRIM) favoreciendo la adquisición de infecciones. Por otro lado, los glóbulos rojos durante su almacenamiento sufren cambios corpusculares con pérdida de su deformabilidad y deplección del 2,3-DPG que pueden dar lugar a isquemia visceral.

A pesar del alto número de pacientes transfundidos en UCI, la influencia del tiempo de almacenamiento de los concentrados de hematíes sobre la morbilidad ha sido escasamente estudiada.

Objetivo:

Determinar la influencia del tiempo de almacenamiento de los concentrados de hematíes sobre la morbilidad de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

Método:

Estudio cohorte y unicéntrico, llevado a cabo en la unidad de cuidados postoperatorios de cirugía cardíaca de una Unidad de cuidados Intensivos (UCI) de un hospital universitario de tercer nivel.

Se incluyeron 897 pacientes consecutivos sometidos a cirugía cardíaca durante tres años (1998-2000). El número de pacientes evaluables fue de 795 tras aplicar los siguientes criterios de exclusión: menores de 16 años (N:10), hemoglobina inferior a 110 g/L y/o trastornos de la coagulación (N:12), antecedentes de transfusión (N:15) y presencia de fiebre ó cualquier síntoma de infección (N:10), estancia en UCI menor de 48 horas (N:40) y pacientes incluidos en programa de autotransfusión (N:15).

La variable objetivo fue la morbilidad, evaluada mediante 4 marcadores subrogados:

1. Estancia en UCI > 4 días.
2. Tiempo de ventilación mecánica (VM) \geq 24 horas.
3. Tasa de infarto miocárdico perioperatorio (POMI).
4. Tasa de infecciones severas.

Método estadístico:

Se usó el test de chi-cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher para evaluar la relación entre las variables asociadas simultáneamente con la

variable objetivo y el uso de concentrados de hematíes (identificadas como factores de confusión de interés). Por medio de análisis univariante preliminar se determinó la asociación entre las variables de confusión y la transfusión de concentrados de hematíes y, entre las variables de confusión y las variables objetivos principales.

En el análisis univariante se usaron los test de Levene, el test de U-Mann Whitney, y el test de chi-cuadrado de Pearson o test exacto de Fisher para cada tipo de variable correspondiente. Se calcularon los riesgos relativos y sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Las variables asociadas simultáneamente con las variables objetivos y la transfusión de unidades de concentrados de hematíes fueron identificadas como potenciales factores de confusión de la relación de interés.

El análisis multivariante con regresión logística se usó para evaluar la contribución independiente de las variables.

El tiempo de almacenamiento de las unidades de concentrado de hematíes fueron testadas para entrar en el modelo después de la inclusión de los factores de confusión identificados.

Resultados:

Del total de 795 pacientes, el 73,6 % se transfundió (n=585) y no recibieron transfusión el 26,4% (n=210).

Una vez considerados las múltiples variables de confusión relacionadas con la gravedad del paciente y la dificultad de la cirugía, cada bolsa transfundida incrementó, en promedio, un 10.2 % el riesgo de estancia en UCI por más de 4 días (IC 95%, 5.8-14.7%), un 17.6 % el riesgo de VM \geq 24 horas

(IC 95%, 11.7-23.9 %) y un 11.7% el desarrollo de neumonía nosocomial (IC 95%, 7-16.5 %). El promedio, en días, de todas las unidades transfundidas a cada paciente no incrementó la morbilidad. Cada día de antigüedad de la bolsa más vieja incrementó el riesgo de neumonía en un 6% (IC 95%, 1-11 %; $p=0.18$). Desarrollaron mayor tasa de POMI los pacientes transfundidos frente a los no transfundidos, sin embargo el análisis multivariante no demostró una asociación entre transfusión e isquemia perioperatoria.

El punto de corte de máxima sensibilidad y especificidad (54.8 y 66.9 %) que se asoció a un mayor riesgo de neumonía, correspondió a 28 días de almacenamiento de la bolsa más vieja, de forma que la transfusión de al menos una bolsa con más de 28 días de antigüedad incrementa 2.7 veces (IC 95%, 1.18-6.36 %) el riesgo de neumonía.

Conclusiones:

Los resultados de este estudio, sugieren que el tiempo de almacenamiento de los concentrados de hematíes no se asocia a un aumento de la estancia en UCI, ventilación mecánica prolongada ni a un aumento de la tasa de infarto perioperatorio. Por el contrario, la transfusión de hematíes durante un periodo prolongado (concretamente más de 4 semanas) puede favorecer el desarrollo de neumonía nosocomial.

Por tanto, en espera de que otros estudios corroboren estos resultados, este trabajo sugiere evitar las transfusiones de concentrados de hematíes con más de cuatro semanas de almacenamiento, a fin de disminuir la tasa de neumonía nosocomial, en pacientes con altos requerimientos transfusionales.

1

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1.1 Generalidades:

A pesar de los importantes avances en los últimos años de las técnicas de cirugía cardíaca, hoy en día siguen siendo unas de las intervenciones más cruentas, que inevitablemente llevan implícitas ciertas pérdidas sanguíneas. Éstas, llevan en muchos casos, a la necesidad del uso de hemoderivados.

Los datos estadísticos hablan de más de medio millón de intervenciones anuales en todo el mundo. Sin duda, este gran número de operaciones da lugar a un gran consumo de hemoderivados, ya que este colectivo de pacientes es frecuentemente transfundido, sobre todo en el periodo perioperatorio. Se calcula que 3,2 millones de unidades de concentrados de hematíes se consumen anualmente en Estados Unidos sólo en pacientes de revascularización coronaria (1).

Los pacientes sometidos a cirugía cardíaca están expuestos a determinados riesgos implícitos que dependen de múltiples factores como la enfermedad de base, estado previo a la cirugía, tipo de cirugía y los inherentes al período postoperatorio. Muchos de estos riesgos son bien conocidos y por tanto valorables a tener en cuenta para aquellos que se puedan prevenir. Otros, por el contrario, son inesperados o menos conocidos y base de investigaciones clínicas en la actualidad.

1.2. Principales determinantes de la morbimortalidad en cirugía cardíaca.

1.2.1 Factores de riesgo de mortalidad. Scoring de gravedad.

Los factores de riesgo de mortalidad considerados en pacientes sometidos a cirugía cardíaca son, en su mayoría, la suma de todos los

encontrados como significativamente importantes en los distintos modelos de estratificación de riesgo que se enumeran en la *Tabla 1*. A éstos hay que añadir otros, como la transfusión de un determinado número de concentrados hematíes durante el primer día postcirugía, encontrado como determinante más importante de mortalidad junto al número de drogas inotrópicas usadas en las primeras 6 horas postoperatorias (valor predictivo positivo del 91.7%) (2).

Tabla 1: Factores de riesgo predictivos de mal resultado para cirugía cardíaca según modelos de estratificación de riesgo. (Modificado de (3))

Factor de riesgo	Penn	NY	STS	VA	Parsonnet	Canadian	New England	Cleveland	Euroscore
Demográficos									
Edad avanzada		+	+	+	+	+	+	+	+
Mujer	+		+		+	+	+		+
SC ↓		+					+		
Diagnóstico específico									
Shock cardiogénico	+	+	+		+				
IAM reciente		+	+	+	+				+
BCPA/inotropos		+	+		+				+
Nitritos i.v			+						+
Prioridad quirúrgica			+	+		+	+	+	+
Reintervención	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Cardiomegalia				+					
ICC	+		+	+					+
Nº de vasos coronarios afectados		+	+		+		+		+
Fracción de Eyección ↓		+	+			+	+	+	+
Arritmia ventricular					+				+
Aneurisma de VI		+							
Grado de angina				+					+
Grado NYHA			+		+				
ACTP reciente			+		+	+		+	+
Enf. Valvular			+						+
Condiciones de Comorbilidad									
Obesidad			+		+				
EVP		+	+	+					
Anemia							+		
Diabetes		+			+		+		
Fallo renal(diálisis)	+	+			+				
Disfunción renal	+						+		+
EPOC		+	+				+		+
HTA			+		+				
AVC		+	+						+
Grado comorbilidad (Charlson)									
Tabaquismo			+						
Ruptura septal post-IAM									+

↓: Baja; SC: superficie corporal; IAM: infarto agudo de miocardio; BCIA: balón de contrapulsación aórtico; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; VI: ventrículo izquierdo; NYHA: New York Heart Association functional classification; ACTP: angioplastia coronaria transpercutánea; EVP: enfermedad vascular periférica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial; AVC: accidente vascular cerebral

La *Tabla 2* muestra los distintos modelos de estratificación y características más usados en la actualidad sin que se haya establecido ventajas de uno sobre otro.

Tabla 2. Sistema de estratificación de riesgo usados en pacientes sometidos a cirugía cardíaca (Modificado de (3))

Modelo de Estratificación	Procedencia de datos	Modo de clasificación	Resultados medidos
APACHE III	Valora 17 parámetros Fisiológicos y otros datos clínicos	Integra grados de 0 a 299 Medidos en las 24 h de admisión en UCI	Fallecimiento en hospital
Penn	Hallazgos clínicos la admisión	Probabilidad de fallecer en hospital medido de 0 a 1 basado en modelo de regresión logística	Fallecimiento en hospital y coste del procedimiento
NY	Historia clínica	Probabilidad de fallecer en hospital medido de 0 a 1 basado en modelo de regresión logística	Fallecimiento en hospital
STS	Historia clínica	Algoritmo usado para asignar pacientes al intervalo de riesgo (%)	Fallecimiento en hospital y morbilidad
VA	Condiciones clínicas especiales medidas 30 días después de la intervención	Modelo de regresión logística usado para asignar pacientes al intervalo de riesgo (%)	Fallecimiento en hospital y morbilidad
Parsonnet	Variables recogidas al ingreso en el Hospital	Modelo de regresión múltiple con grados entre 0 y 158 basados en 14 factores de riesgo ponderados	Fallecimiento a los 30 días de operación
Canadian	Variables recogidas al ingreso en la UCI postquirúrgica	Rango de 0 a 16 basado en odds ratio para 6 factores de riesgos claves	Mortalidad en hospital, estancia en UCI y estancia postoperatoria.
New England	Condiciones clínicas específicas variables e índices de comorbilidad al ingreso en el hospital	Sistema de gradación basado en coeficientes de regresión logística usados para calcular probabilidad de mortalidad operatoria de 7 variables clínicas y un índice de comorbilidad	Mortalidad en hospital
Cleveland	Variables recogidas al ingreso en el hospital	Rango de 0 a 33 basado en odds ratio univariante para cada uno de 13 factores de riesgo	Fallecimiento en hospital o dentro de los 30 días postoperatorios
Euroscore	Variables recogidas al ingreso en el Hospital	Sistema de graduación basado en 13 factores de riesgo	Fallecimiento en hospital

APACHE: Acute Physiologic Score and Chronic Health Evaluation. Penn= Pennsylvania Cost Containment Committee for Cardiac Surgery; NY= New York State Department of Health Cardiac Surgery Reporting System; STS= Society of Thoracic Surgeons Risk Stratification System; VA= Veteran's Administration Cardiac Surgery Risk Assessment Program; Parsonnet= Parsonnet risk stratification model; Canadian= Ontario Ministry of Health Provincial Adult Cardiac Care Network; New England= Northern New England cardiovascular Disease Study Group; Cleveland= Cleveland Clinic Foundation Risk Stratification System; Euroscore: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation.

1.2.2 Factores de riesgo infecciosos.

1.2.2.1 Importancia de los factores de riesgo genéricos.

La cirugía cardíaca pertenece a la categoría de cirugía limpia, sin embargo, los pacientes son altamente susceptibles de infección en el postoperatorio temprano, debido a una serie de factores contribuyentes entre los que se encuentran: la condición previa (inestabilidad hemodinámica, enfermedades preexistentes), la multiinvasión con catéteres, sondas y tubos; la necesidad de ventilación mecánica (VM); las consecuencias inmunológicas de la CEC, las politransfusiones y la frecuente manipulación por parte del personal sanitario (4).

Las infecciones nosocomiales representan complicaciones serias del postoperatorio de cirugía cardíaca por asociarse a elevada morbimortalidad, prolongación de la estancia hospitalaria y consecuentemente de los costos.

Los factores de riesgo para adquirir infección nosocomial son (5): edad mayor de 65 años, sexo femenino, cirugía de urgencia, duración de la intervención, transfusiones (6, 7), tubos torácicos y catéteres, sondas vesicales, VM (*Tabla 3*).

El inóculo bacteriano responsable de estas infecciones puede ser endógeno (piel, pared torácica), o exógeno (quirófano). Los dos principales factores de riesgo incluyen las características demográficas del paciente (EPOC, tabaquismo, diabetes, desnutrición, insuficiencia cardíaca severa), y el procedimiento quirúrgico (revascularización coronaria, valvular, doble mamaria, etc.). El 21.7% de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca desarrolla alguna infección nosocomial, con una tasa global de 1.8 /100 pacientes (8). Por orden de frecuencia de presentación, las infecciones nosocomiales se distribuyen:

Neumonía asociada a ventilador (NAV), infección de tracto urinario, infección de la herida y bacteriemias precoces (8).

Tabla 3: Factores de riesgo para infecciones nosocomiales específicas en cirugía cardíaca . Modificada de Kollef (8)

Infección Nosocomial y factores de riesgo	OR	IC 95%	p
Bacteriemia:			
Tiempo cateterización venosa (cada día)	1.13	1.09-1.17	<0.001
Tiempo cateterización arteria pulmonar (cada día)	1.27	1.16-1.39	<0.001
Duración de la cirugía	1.25	1.12-1.40	0.045
Neumonía asociada a ventilador:			
Tiempo de ventilación mecánica (cada día)	.77	1.62-1.92	<0.001
Administración de antibióticos empíricos	1.86	1.54-2.23	<0.001
Disfunción multiorgánica	5.07	2.85-8.99	0.004
Transfusión ⁽⁹⁾	2.6	1.1-5.8	0.016
Tracto urinario			
Duración de cateterización urinaria (cada día)	1.18	1.15-1.21	0.006
Sexo femenino	2.39	1.73-3.30	0.005
Herida:			
Ausencia de profilaxis antibiótica	8.45	3.11-22.97	0.005
Fallo cardíaco congestivo	2.37	1.68-3.35	0.002
Sexo femenino	2.14	1.52-3.01	0.024
Duración de cirugía (cada hora)	1.22	1.12-1.33	0.042

El *Stafilococcus aureus* es el germen aislado con mayor frecuencia de la herida quirúrgica (31,4%), en safenas (66%⁹), y en los casos de bacteriemias

(66%); y *Escherichia coli* y *Pseudomona* son los predominantes en las infecciones respiratorias y urinarias.

La mortalidad global de las infecciones nosocomiales se encuentra alrededor del 11% (8), variando en relación al sitio de la infección, entre un 14% para las respiratorias y un 4% para las de herida quirúrgica (5). Comparado con los pacientes no infectados, el riesgo de muerte es 4 veces mayor, y la estancia hospitalaria es más prolongada.

1.2.2.2 Neumonía Nosocomial.

Neumonía nosocomial (NN) es la diagnosticada tras las primeras 48 horas de ingreso en el hospital, ó en los primeros 8 días tras el alta hospitalaria. Es la primera causa de infección nosocomial en pacientes sometidos a cirugía cardíaca (10) y supone el 13-18% de todas las infecciones hospitalarias (11). Esta asociada con una alta morbimortalidad e incrementos de costos hospitalarios. El riesgo de desarrollar NN en pacientes ventilados mecánicamente, es mayor (12). El agente etiológico más frecuente de la NN son los bacilos Gram-negativos que alcanzan un 65% mientras que los Gram-positivos tienen una frecuencia entre el 25 y 35%. El *Stafilococcus aureus* es el responsable del 15 al 20% de los aislamientos, *S. pneumonie* de un 5% aproximadamente del total de neumonías. Los anaerobios tienen una frecuencia menor del 5% en pacientes con reflejo tusígeno intacto y los hongos son poco frecuentes (1-3%). En caso de ventilación mecánica adquieren importancia microorganismos como *Pseudomna aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* (13).

La neumonía nosocomial es altamente prevalente, estimándose que entre el 10 y 25 % de los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos la desarrollan (12). La trascendencia en términos de morbilidad es importante. El 15% de todas las muertes que ocurren en los pacientes hospitalizados se deben a NN con una mortalidad global del 20-50% (14,15). La mortalidad atribuible, se ha estimado entre 1/3 y 2/3 de la mortalidad global (14,15). La estancia de los pacientes con NN es 2-3 veces superior a la de los pacientes ingresados en Cuidados Intensivos sin NN y por tanto supone un aumento del coste general (15).

La incidencia de NN en pacientes críticos varía alrededor del 21% (8). Los factores de riesgo para la adquisición de NN son: sexo femenino, edad mayor de 65 años, APACHE II alto (3), presencia de ventilación mecánica, severidad del proceso de base, desnutrición, nutrición enteral, variaciones de pH gástrico, sonda nasogástrica, uso de antibióticos con fines profilácticos (10).

El riesgo de adquirir NN es mayor en pacientes quirúrgicos (*Tabla 4*) que médicos, y dentro de éstos, el riesgo es mayor en pacientes intervenidos de cirugía abdominal alta y cirugía de tórax (16).

Unidos a los factores de riesgo clásicos para adquirir NN, en los pacientes de cirugía cardíaca existen una serie de parámetros intraoperatorios y postoperatorios que pudieran influir en la aparición de la neumonía. Los más importantes son: tipo de cirugía (electiva *versus* urgente), cirugía valvular o bypass, duración de la intervención quirúrgica (tiempo de circulación extracorpórea -CEC- y tiempo de anoxia), disfunción postquirúrgica del sistema nervioso central (SNC), infarto perioperatorio, uso prolongado de sedantes y transfusión de hemoderivados, entre otros.

Tabla 4: Factores de riesgo para adquisición de neumonía nosocomial en pacientes quirúrgicos (10).

PREOPERATORIOS	INTRAOPERATORIOS	POSTOPERATORIOS
Estancia prequirúrgica hospitalaria	Profilaxis antibiótica	Intubación orotraqueal
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Equipos respiratorios	Ruta de intubación
Malnutrición/ Obesidad	Respiradores	Aspirar secreciones por debajo del globo
Bajo nivel de conciencia	Tipo de cirugía	Aspirar secreciones por encima del globo
		Tubuladuras
		Sonda nasogástrica
		Alimentación enteral
		Vigilancia microbiológica
		Antibióticos
		Posición del paciente
		Contaminación por personal sanitario
		Reintubación
		Limitación de la respiración por dolor

Las transfusiones sanguíneas parecen aumentar la susceptibilidad a la infección en pacientes sometidos a cirugía: varios estudios retrospectivos encontraron en la transfusión un factor significativo, y con frecuencia el mejor predictor, de infección postoperatoria (17). La relación entre transfusión de sangre y neumonía nosocomial ha sido documentada (9,18,19). En un estudio publicado recientemente, realizado en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, la neumonía nosocomial fue la infección más frecuente, y la transfusión de concentrados de hematíes se relacionó con el desarrollo de infección, cuando el número de unidades transfundidas era de mayor de 3 (18).

El tratamiento de las NN se basa en la administración de antibióticos (AB) de amplio espectro y en la aplicación de un conjunto de medidas de apoyo para mantener los diversos órganos y sistemas en perfecto funcionamiento. La

administración de un tratamiento antibiótico adecuado ha sido identificada como un factor pronóstico de supervivencia en los pacientes con esta complicación infecciosa. La elección de los AB empíricos se basa en el conocimiento de un conjunto de factores epidemiológicos, farmacológicos y microbiológicos que varían en cada centro hospitalario y que comprende aspectos como: conocimiento de microorganismos habituales en determinados medios, de focos de infección determinados, de patrones de sensibilidad-resistencia de zonas geográficas, hospital o servicio, y conocimientos de factores específicos de los pacientes. Existen factores que pueden seleccionar los microorganismos responsables de la NN como son la alteración de la conciencia, empleo de AB y ventilación mecánica prolongada (> 4 días).

1.2.2.3 Mediastinitis.

Las mediastinitis es una infección poco frecuente con una incidencia estimada de 1-2% aunque asociada a una elevada morbimortalidad (3). Se incluyen dentro de las infecciones profundas de la herida quirúrgica, y pueden cursar con dehiscencia esternal y/u osteomielitis del esternón. La reexploración quirúrgica, sangrado profuso, diabetes y uso concomitante de ambas arterias mamarias incrementa la incidencia de infección profunda de la herida. Otros posibles factores de riesgos incluyen obesidad, transfusión, soporte ventilatorio prologando, cirugía de emergencia, intervención prolongada e insuficiencia renal.

Las infecciones profundas provienen de la contaminación directa de la herida, del flujo sanguíneo o por extensión directa del tejido adyacente. El *Stafilococcus* es el microorganismo causante más común. Usualmente aparece

de 2 a 4 semanas postintervención, y menos frecuentemente de forma más tardía. Debe cultivarse el líquido de drenaje y determinar la sensibilidad a antibióticos de los microorganismos. La prueba diagnóstica de mayor especificidad es la tomografía axial computarizada (95% especificidad). El tratamiento consiste en antibioterapia intravenosa, y en caso de osteomielitis desbridamiento del tejido necrótico más irrigación y drenaje continuo. La mortalidad asociada a la mediastinitis oscila entre el 10-15% (3).

1.2.2.4 Sepsis y bacteriemias.

La sepsis es una causa importante de morbimortalidad, especialmente en pacientes ancianos, inmunocomprometidos o críticamente enfermos. El término de sepsis es coloquialmente usado como la respuesta clínica de las infecciones. Sin embargo, existe una respuesta similar (si no idéntica), que se da aún en ausencia de infección denominada SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) (20). El SIRS puede ser desencadenado por múltiples agresiones e incluyen más de una de las siguientes manifestaciones clínicas : temperatura > de 38 °C o < de 36°C, frecuencia cardíaca > 90 lat./min., taquipnea (FR > 20 x min.) o hiperventilación (paCO₂ < 32 mmHg), leucocitosis > 12000 /mm³ o < de 4000 / mm³, o la presencia de más de 10% de neutrófilos inmaduros (en banda).

Sepsis es la respuesta inflamatoria a la infección y cuyas manifestaciones clínicas son, con frecuencia, indistinguibles a las del SIRS, lo cual hace realmente dificultoso el diagnóstico diferencial. Además, tanto sepsis como SIRS han sido relacionados con la CEC.

Se definen distintos grados de severidad de la sepsis, en relación con el pronóstico de menor a mayor gravedad son *Sepsis severa*, *Shock séptico* y *MODS (Multiple Organ Dysfunction Syndrome)*.

La presentación temprana de la sepsis se caracteriza por "estado hiperdinámico". Contrariamente, en las etapas avanzadas, preterminales, los pacientes desarrollan un "estado hipodinámico".

La incidencia de bacteriemia y sepsis es de alrededor del 1-3%. Casi el total de las bacteriemias nosocomiales es causada por microorganismos resistentes a los antibióticos comunes, como el *Stafilococcus epidermidis*, *Stafilococcus aureus* meticilin resistente, enterococos, enterobacterias, *Pseudomona aeruginosa* y *Cándida*. Sin embargo, la manifestación clínica no difiere de la sepsis de la comunidad, habitualmente causada por *E. Coli*, o *Streptococcus pneumoniae*.

La base del manejo de los pacientes sépticos, se centra en el control de la respuesta inflamatoria, comenzando por la búsqueda del foco causal y la institución inmediata del tratamiento, médico o quirúrgico, destinado a su erradicación.

1.2.2.5 Endocarditis sobre válvula protésica.

La infección de las válvulas protésicas es considerada una de las complicaciones más serias en este grupo de pacientes. La incidencia actual de las endocarditis es del 2% al 4% (21). Según el tiempo de aparición, se dividen en temprana (menos de 60 días desde la inserción de la válvula), y tardía (cuando supera los 60 días). La incidencia de cada una es de alrededor del 1-2%. Afecta más a la válvula aórtica (63%), a diferencia de la endocarditis de

válvulas nativas, que afecta mayormente a la válvula mitral. La incidencia es semejante entre las válvulas mecánicas y las biológicas. La endocarditis previa sobre válvula nativa, la raza negra, sexo masculino y tiempos quirúrgicos prolongados, son factores que favorecen la aparición de endocarditis sobre válvula protésica. Los cocos Gram positivos, y más particularmente el estafilococo, son los microorganismos aislados.

Se sospecha por fiebre no explicada por otras causas y hemocultivos positivos. La ecografía transesofágica es la herramienta más sensible y específica para confirmar el diagnóstico. En la mayoría de las ocasiones, el tratamiento incluye el recambio valvular, intervención sujeta a alta morbimortalidad.

1.2.2.6 Otras infecciones : Catéter, urinaria.

Otras infecciones menos importantes son las relacionadas con los catéteres venosos centrales y las del tracto urinario. La contaminación extrínseca, por lo general en el sitio del catéter, es el origen más probable de las infecciones relacionadas a venopunción, siendo la incidencia mayor según el tiempo de permanencia de la misma. En caso de prótesis implantadas, tales como válvulas, injertos o trasplantes, el cuidado prudente y recambio precoz del mismo es particularmente importante.

Las infecciones urinarias suelen ser la fuente más común de bacteriemias por bacilos Gram-negativos. El factor predisponente por excelencia de estas infecciones nosocomiales es el cateterismo vesical (22). La incidencia en pacientes de cirugía cardíaca depende de las series publicadas, encontrándose en torno al 8% (8). El principal microorganismo es *Escherichia coli* (33%-50).

Los betalactámicos y los aminoglucósidos son eficaces en la mayor parte de los casos.

Generalmente, ambas infecciones son erradicadas tras retirar el catéter o la sonda, por lo que se considera que carecen de mortalidad atribuible.

1.2.3 Factores de riesgo de estancia prolongada en el postoperatorio de cirugía cardíaca.

Los factores más frecuentemente relacionados con una estancia prolongada, tras cirugía cardíaca son:

Tabla 5: Factores de riesgo relacionados con estancia en UCI prolongada después de cirugía cardíaca.

PREOPERATORIOS	POSTOPERATORIOS
Edad avanzada ²³	Arritmias ²⁴
Sexo femenino ²³	Infección nosocomial ²⁴
Función ventricular deteriorada ²³	Ventilación mecánica prolongada ²⁵
Cirugía urgente ²³	Inestabilidad hemodinámica precoz ²⁵
Reintervención de CABG ²⁴	Balance precario de fluidos (1ª 12 horas) ²⁵
Cirugía combinada ²⁴	
Insuficiencia cardíaca congestiva ²⁴	
Estancia preoperatoria en UCI ²⁴	
Fallo renal ²⁴	
Diabetes mellitus ²⁴	

CABG: (coronary artery bypass graft surgery); UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

1.2.4 Factores de riesgo de infarto de miocardio perioperatorio (POMI).

Los factores más frecuentemente relacionados con el desarrollo de infarto tras la cirugía cardíaca pueden dividirse en pre, intra y postoperatorios como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 6: Factores de riesgo relacionados con desarrollo de infarto perioperatorio tras cirugía cardíaca

PREOPERATORIOS	INTRAOPERATORIOS	POSTOPERATORIOS
Bradicardia ²⁶	Tipo de cirugía (coronaria) ²⁷	Hipertensión diastólica pulmonar ²⁶
Taquicardia ²⁶		Fibrilación auricular ²⁹
Angina inestable ²⁷		
Necesidad de endarterectomía de ADA ²⁸		
Índice de sensibilidad a heparina <1.3 ²⁸		

ADA: Arteria coronaria descendente anterior.

1.2.5 Factores de riesgo de ventilación mecánica prolongada.

Entre los factores de riesgo de ventilación mecánica prolongada más frecuentes se encuentran los siguientes: antecedentes de obstrucción crónica al flujo aéreo, intervención prolongada, tiempo de bypass (30), reexploración por sangrado (31).

Tabla 7: Factores de riesgo relacionados con ventilación mecánica prolongada.

PREOPERATORIOS	INTRAOPERATORIOS	POSTOPERATORIOS
Edad ³²	Retención de fluidos ³²	BCIA ³²
Clase funcional NYHA IV ³²	Transfusión alogénica ³²	Transfusión alogénica de concentrados de hematíes ³²
Bajo peso corporal ³²	Número de anastomosis o injertos ³²	Reexploración por sangrado ³¹
EPOC ³⁰	Tiempo de bypass ³⁰	
	Tiempos quirúrgicos prolongados ³⁰	

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; NYHA: New York Heart Association; BCIA: balón de contrapulsación intraaórtico.

1.3. Transfusión de Hemoderivados en Cirugía Cardíaca

1.3.1 Estadística de transfusiones internacional y nacional. Carga para Banco de Sangre.

Más de veintidós millones de hemoderivados son transfundidos cada año en Estados Unidos (33). Una parte importante se transfunden a pacientes críticos, frecuentemente postquirúrgicos, estimándose que el rango de transfusión en la Unidad de Cuidados Intensivos es de 1,2-1,4 unidades por paciente y día, dependiendo de normas locales y del tipo de paciente y cirugía (34).

En nuestro país, aún no existen datos estadísticos en este campo debido a la relativamente reciente informatización de los Bancos de Sangre. A pesar de ello, datos locales, corroboran que los pacientes críticos, y en especial los sometidos a cirugía cardíaca suponen la mayor parte del consumo de hemoderivados de los hospitales.

1.3.2 Objetivo de la transfusión. Transporte y consumo de oxígeno en cirugía cardíaca.

El objetivo de la transfusión de concentrado de hematíes (TCH), el componente sanguíneo más comúnmente utilizado en medicina, es aumentar la concentración de hemoglobina, de forma que mejore el transporte de oxígeno (DO_2) a los tejidos (33,35), aumente el consumo de oxígeno tisular y disminuya, por tanto, el débito tisular de oxígeno. Cuando el transporte de oxígeno se incrementa mediante transfusiones, fluidos ó fármacos, mejora espectacularmente la supervivencia de pacientes quirúrgicos de alto riesgo (36), puesto que la anemia, sumada a la gravedad del paciente, parecen dos factores condicionantes de una alta mortalidad (37).

La capacidad de transportar oxígeno de la hemoglobina, o la afinidad por el oxígeno, se representa gráficamente por una relación sinusoidal entre la saturación de hemoglobina y la presión parcial de oxígeno (PO_2). Esta relación, conocida como curva de disociación de la hemoglobina, permite la carga en los pulmones a altas presiones de PO_2 y la descarga en los tejidos a valores bajos de PO_2 . Sin embargo, la afinidad por el oxígeno (el grado al cual la molécula de hemoglobina se satura de oxígeno a una cierta PO_2) puede ser alterada por varios estados patológicos y puede jugar un papel importante en la respuesta a la anemia. Concretamente, el almacenamiento de los glóbulos rojos puede dar lugar a un desplazamiento a la izquierda de la curva de disociación de la hemoglobina como consecuencia del descenso de los niveles de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) una de las lesiones potencialmente significativas derivadas del almacenamiento.

La cantidad de oxígeno liberado, bien a la totalidad del cuerpo o a órganos específicos, es el producto del flujo sanguíneo y el contenido arterial de oxígeno (CaO_2). Para la superficie corporal total, el transporte de O_2 es el producto del flujo total de sangre (cardiac output, CO) y CaO_2 (35). Así pues, la ecuación es :

$$DO_2 = CO \times CaO_2$$

En términos de CaO_2 más del 99% del oxígeno es transportado por la hemoglobina y el resto se disuelve en el plasma. La despreciable fracción de oxígeno disuelto en el plasma es directamente proporcional a la presión parcial y puede ser calculada multiplicando la PO_2 por una constante ($k = 0.00301$). Así

pues, bajo estas circunstancias, CaO_2 puede aproximarse a la porción ligada a la hemoglobina usando la ecuación:

$$\text{CaO}_2 \text{ (ml/l)} = \% \text{ Sat} \times 1.39 \text{ (ml/g)} \times [\text{Hb}] \text{ (g/l)}$$

Si sustituimos CaO_2 desde la ecuación 2 a la 1, entonces:

$$\text{DO}_2 = \text{CO} \times (\% \text{ Sat} \times 1.39 \times [\text{Hb}])$$

Luego, CO = gasto cardíaco en l/min., $\% \text{ Sat}$ = saturación de hemoglobina en %, $[\text{Hb}]$ = concentración de hemoglobina en g/l y 1.39 es la constante de la hemoglobina ligada (1.39 ml de oxígeno se ligará a 1 g de hemoglobina cuando esté totalmente saturada).

Desde estas ecuaciones, parece que la hipoxia tisular podría ser causada por descenso del DO_2 , resultante del descenso en la concentración de hemoglobina (anemia hipóxica), gasto cardíaco (anemia hipovolémica), o saturación de hemoglobina (anoxia hipóxica). El transporte de oxígeno tiene reservas fisiológicas, así el cuerpo humano puede adaptarse a aumentos importantes en los requerimientos o descensos en el DO_2 como resultado de ciertas enfermedades (38).

En circunstancias normales de salud, la cantidad de oxígeno liberada a la totalidad del cuerpo excede de dos a cuatro veces a los requerimientos (35). Implícitamente, se asume que un aumento de la hemoglobina con la transfusión aumentará el contenido de oxígeno de la sangre, y el transporte del mismo de forma que puede ser utilizado fácilmente por los tejidos. Aunque existe discusión sobre si la transfusión de hematíes aumenta la cantidad de hemoglobina disponible para el transporte de oxígeno, en la práctica raramente se miden los efectos de la transfusión sobre la oxigenación de los tejidos. En efecto, un aumento de la concentración de hemoglobina resultará ser uno de

los marcadores de la eficacia de la transfusión más comúnmente utilizados. Debido a la dificultad que existe para averiguar si la oxigenación de los tejidos es o no la adecuada, existen pocos estudios que intenten determinar la concentración mínima de hemoglobina que da lugar al desarrollo de hipoxia tisular así como la concentración óptima de hemoglobina en determinadas condiciones clínicas. Tanto estudios clínicos como de laboratorios han intentado determinar el DO_2 (crítico), el nivel de hemoglobina en el cual ocurriría la hipoxia tisular. La mayoría de los estudios clínicos encontraron un valor umbral de 4 ml/min./kg. (39), mientras que otros estudios clínicos encontraron valores en el rango de 8 ml/min./kg. (40). El DO_2 (crítico), o umbral anaeróbico, es poco probable que sea un simple valor fijo pero variará sustancialmente dependiendo de factores tales como metabolismo basal, tejido u órgano específico, algunos estados de enfermedad y quizás factores complejos tales como edad del paciente o características genéticas. Igualmente, la concentración óptima de hemoglobina resulta un ideal difícil de conseguir a causa de los limitados y contradictorios datos tales como diferencias en el DO_2 que requieren diferentes individuos y enfermedades. La imposibilidad para definir el umbral de transfusión máximo y mínimo, y la imposibilidad para realizar medidas de la oxigenación tisular quizás han enmascarado los problemas referentes a la seguridad de las unidades de concentrados de hematíes (38).

Utilizando un modelo animal para la transfusión, se ha observado una falta de eficacia de la sangre vieja (almacenada) transfundida, para mejorar el consumo de oxígeno tisular en ratas, comparada con sangre fresca u otros sustitutos sanguíneos (41,42).

Queda por aclarar si los efectos observados de la transfusión de sangre antigua, se deben a cambios corpusculares en los glóbulos rojos o asociados a las sustancias bioreactivas en el plasma sobrenadante de los concentrados de hematíes almacenados, o ambos. Además, la magnitud de los efectos y sus consecuencias clínicas han de ser establecidos.

Estudios clínicos que intentan determinar los efectos de la transfusión de glóbulos rojos sobre la cinética del oxígeno no proporcionan respuestas definitivas. La *Tabla 8* resume los estudios clínicos que evalúan el impacto de la transfusión de sangre sobre la cinética del oxígeno. Todos los estudios miden DO_2 y el consumo antes y después de la transfusión de un número prefijado de unidades de hematíes alogénicos. DO_2 aumenta uniformemente, pero se observa que el consumo sólo aumenta en cinco de los estudios.

Así pues, aunque un número de ensayos clínicos hayan intentado definir los niveles óptimos de DO_2 , no existe aún consenso sobre qué pacientes son más probable que se beneficien y qué intervención o método es mejor (fluidos, agentes inotrópicos o combinaciones de éstos) (43,44).

Tabla 8: Trabajo que examinan transporte (DO₂) y consumo de oxígeno (VO₂) y lactato antes y después de transfundir concentrados de hematíes. (Adaptada de Hébert (38))

Autor y año de publicación	Población estudiada	Nº Pacientes	Unidades de CH	Hb	DO ₂	VO ₂	Lactato	Comentarios
Ronco et al. (45) (1990)	NPC	5	1.5 U	Si	Si	Si	ND	Todos los pacientes tuvieron ↑ de lactato. Se usó termodilución para medir DO ₂ y VO ₂ .
Fenwick et al. (46) (1990)	SDRA	24	1.5 U	Si	Si	No	No	El grupo de lactato normal (n=1) con el grupo de lactato alto (n=13). Se usó catéter de termodilución para todas las mediciones. Aumento significativo en VO ₂ en respuesta a la transfusión en el grupo de lactato alto.
Ronco et al. (47) (1991)	SDRA	17	1.5 U	Si	Si	No	ND	El grupo de lactato normal (n=7) fue comparado con el grupo de lactato normal (n=10). No relación entre el DO ₂ y VO ₂ medido en gases espirados. Se usó termodilución para medir DO ₂ y VO ₂ .
Shah et al. (48) (1982)	Post-trauma	8	1 ó 2 U	Si	Si	Si	ND	
Steffes et al. (49) (1991)	Post-cirugía + post-trauma	21	1-2 U	Si	Si	Si	No	27 medidas en 21 pacientes. Se usó termodilución para medir DO ₂ y VO ₂ . Aumento en los niveles de lactato no predijo la respuesta VO ₂ .
Babineau et al. (50) (1992)	Post-cirugía	31	328±9 ml	Si	Si	No	ND	32 de 33 transfusiones fueron unidades simples. Se usó termodilución para medir DO ₂ y VO ₂ . 58% de las transfusiones no aumentaron VO ₂ .
Gilbert et al. (51) (1986)	Sépticos	17	20g/l	Si	Si	No	No	33 medidas en 31 pacientes. 10 de 17 pacientes incrementaron los niveles de lactato. VO ₂ solo aumentó en el grupo mayor.
Dietrich et al. (52) (1990)	Shock (séptico/cardíaco)	32	577ml	Si	Si	No	No	36 medidas en 32 pacientes. No cambios en VO ₂ después de la transfusión. Termodilución para medir DO ₂ y VO ₂ .
Conrad et al. (53) (1990)	Shock séptico	19	30g/l	Si	Si	No	No	Grupo de lactato normal (n=8) comparado con grupo de lactato alto (n=11). No aumento de VO ₂ con transfusión. Termodilución para medir DO ₂ y VO ₂ .

SDRA: Síndrome de distress respiratorio agudo; NPC: Neumonía por *Pneumocystis carinii*; ↑: aumento; ND: No disponible

Tabla 8. Continuación

Autor y año de publicación	Población estudiada	Nº de pacientes	Unidades de CH	Hb	DO ₂	VO ₂	Lactato	Comentarios
Marick et al. (54) (1993)	Sépticos	23	3 U	Si	Si	No	No	DO ₂ medido independientemente de VO ₂ . Usando tonometría gástrica, los pacientes que sangre vieja desarrollaron evidencia de isquemia gástrica.
Lorente et al. (55) (1993)	Sépticos	16	2 U	Si	Si	No	ND	Dobutamina aumentó significativamente VO ₂ ; la transfusión no lo hizo. Termodilución para medir DO ₂ y VO ₂ .
Mink et al. (56)	Shock séptico	8	8-10 ml/kg	Si	Si	No	ND	Pacientes pediátricos. VO ₂ no se aumentó con la transfusión. Termodilución para medir DO ₂ y VO ₂ .
Lucking et al. (57)	Shock séptico	7	10-15 ml/kg	Si	Si	Si	ND	8 medidas en 7 pacientes. Termodilución para Medir DO ₂ y VO ₂ .

SDRA: Síndrome de distress respiratorio agudo; NPC: Neumonía por *Pneumocystis carinii*; ↑: aumento; ND: No disponible

1.3.3 Causas de sangrado.

Más del 90% del sangrado en CCV se debe a una insuficiente hemostasia quirúrgica y/o disfunción plaquetaria (58).

La circulación extracorpórea (CEC) afecta tanto al número como a la función plaquetaria. La hemodilución inicial disminuye el recuento plaquetario a valores inferiores al 50% del preoperatorio, pero generalmente permanece por encima de $100 \times 10^9/L$ durante toda la intervención quirúrgica. De mayor significado es la pérdida progresiva de la función plaquetaria, que se manifiesta minutos después de iniciar la CEC y alarga el tiempo de sangría a valores superiores a veinte minutos. Este se acorta entre 2-4 horas de finalizada la CEC, sin embargo el recuento de plaquetas precisa varios días para corregirse. La disfunción plaquetaria parece deberse al contacto de las plaquetas con la superficie extracorpórea y la hipotermia profunda y no tiene por qué ir pareja al recuento plaquetario.

Inmediatamente después de iniciarse la CEC hay una reducción plasmática de los factores de coagulación II, V, VII, IX, X y XIII, debido al efecto de la hemodilución. Por razones no aclaradas, sólo el factor V disminuye más de lo esperado. No obstante, todos los factores, incluido el factor V, permanecen por encima de los valores necesarios para una hemostasia adecuada, aun en pacientes con sangrado excesivo. Generalmente los niveles de factores se normalizan dentro de las primeras doce horas de finalizada la CEC y el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) son normales tras la administración de protamina (58).

La deficiente neutralización y el rebote del efecto de la heparina se han propuesto como causas de sangrado tras la CEC. También la fibrinólisis que se

inicia tras la esternotomía se ha implicado frecuentemente en el sangrado postoperatorio de estos enfermos y se ha basado en un acortamiento del tiempo de lisis y de la euglobulina, prolongación del TP y TTPA, hipofibrinogenemia y aumento de los productos de degradación de la fibrina.

Por último los pacientes tratados con ácido acetil salicílico (AAS) antes de la intervención quirúrgica sangran más, precisan más sangre de banco y son más frecuentemente intervenidos (58).

Tabla 9: Causas de sangrado en pacientes sometidos a CEC (58).

Comunes (90%-95%)
Deficiente hemostasia quirúrgica
Disfunción plaquetaria transitoria adquirida (circulación extracorpórea)
Poco comunes (1%-5%)
Disfunción plaquetaria inducida por fármacos (salicilatos)
Trombocitopenia
Deficiencia de factores de vitamina-K dependientes
Coagulopatía de consumo
Deficiencia de factores de coagulación o plaquetas, previa a la intervención quirúrgica
De dudoso significado
Fibrinólisis primaria
Heparina (neutralización inadecuada)
Exceso de protamina

1.3.4. Indicaciones de la transfusión.

El umbral transfusional no debe ser un valor aislado de la concentración de hemoglobina (Hb). Idealmente, la decisión de transfundir debería estar basada en un conjunto de datos clínicos y de laboratorio. Sin embargo, en la práctica, suele basarse en una caída de la Hb por debajo de un umbral transfusional. Clásicamente se consideraba un umbral de 100 g/L, por debajo del cual debía transfundirse. En la actualidad, predomina la idea de que

cuando la Hb está entre 70 y 100 g/L, la decisión de transfundir debe tener en cuenta los diferentes factores que mejoran la tolerancia a la anemia, así como la evolución real o potencial del proceso hemorrágico y los medios de vigilancia disponibles.

No existe en la actualidad una cifra ideal por debajo de la cual haya un riesgo importante de deterioro clínico que obligue a transfundir. Sin embargo, de la amplia literatura existente al respecto pueden extraerse varias conclusiones (*Esquema 1*) (58):

Esquema 1: Indicaciones de transfusión.

a.-Transfusión indicada

Pacientes con hemoglobina ≤ 70 g/L

Pacientes con sangrado importante, o sangrado que produce deterioro clínico o hemodinámico.

b.-Transfusión probablemente indicada

Pacientes normovolémicos, con Hb entre 80-100 g/L y que presentan sangrado, y/o deterioro hemodinámico.

c.-Transfusión no indicada

Pacientes no sangrantes, con Hb >100 g/L.

Pacientes con Hb ≥ 80 g/L, no sangrantes, estables clínica y hemodinámicamente.

1.3.5. Variabilidad de las transfusiones. Criterios dispares. Transcendencia.

Millones de unidades de sangre que se transfunden anualmente son destinadas a pacientes quirúrgicos. En la actualidad no se ha establecido un umbral óptimo de hemoglobina en el paciente crítico.

La transfusión de hematíes en cirugía, a pesar de numerosas conferencias de expertos y de consenso, está sujeta a una extensa variabilidad

en las prescripciones (*Esquema 2*). En un estudio, realizado entre 18 hospitales universitarios con un total de 540 pacientes, el porcentaje de pacientes transfundidos para cirugía coronaria variaba entre el 17 y 100% según los distintos hospitales (59).

Esquema 2: Consenso sobre transfusión intraoperatoria

NIH 1988 (JAMA 1998, 268, 2700-3)

Transfundir si Hb 7-10 (decisión individualizada)

Hto depende volemia

Tópico 10/30 (Hb/Hto)

ACP (American College Physicians) 1992

Valorar síntomas de anemia

ASA (American Society Anesthesiologist) 1996

Hb \leq 6 g/dl \rightarrow transfundir

Hb 6-10 g/dl \rightarrow según riesgo

SFAR (Sociedad Francesa Anestesia y Reanimación) 1994

Hb < 10 g/dl \rightarrow raramente necesaria la transfusión.

Hb < 7 g/dl \rightarrow habitualmente necesaria transfusión.

SFAR 1997

Hb 7 \rightarrow aceptable ASA I, normovolémico y asintomático

Hb 8 \rightarrow ASA I y II. Pérdidas intraoperatorias < 500 ml

Hb 10 \rightarrow aceptable siempre

La creencia de que la transfusión de concentrado de hematíes (TCH) es eficaz y relativamente segura, ha conducido a la adopción de criterios liberales de transfusión, con una alta variabilidad entre centros cualificados con respecto al número de unidades transfundidas en pacientes con patología similar (60), y con ello a criterios dispares.

Sin embargo cifras altas de hemoglobina no siempre conduce a un mejor resultado quirúrgico. La elevación de transporte de oxígeno, mediante TCH, a niveles altos puede no mejorar la supervivencia e incluso tener efectos deletéreos (43).

Aunque la seguridad de los hemoderivados ha mejorado espectacularmente en los últimos años, la práctica transfusional no está completamente libre de riesgos, siendo algunos de ellos aún desconocidos.

Al efecto que produce la transfusión de sangre alogénica (sangre procedente de donante) sobre el sistema inmune del receptor se le denomina *inmunomodulación inducida por la transfusión (efecto TRIM)*. Estos cambios en el sistema inmune dan lugar a una mayor susceptibilidad para la adquisición de infecciones. Los pacientes críticos son transfundidos con frecuencia y por tanto sometidos a efectos inmunomodulatorios que podrían aumentar su morbimortalidad. Esta gran variabilidad en la práctica transfusional podría tener una trascendencia importante, que un número indeterminado de transfusiones probablemente sean prescritas en exceso (60).

1.4 Relación entre transfusión y morbimortalidad.

1.4.1 Artículos que involucran a los hemoderivados en el aumento de la morbilidad.

Son muchas las publicaciones que relacionan la transfusión con un aumento de la morbimortalidad, contribuyendo a un aumento de la susceptibilidad para la adquisición de infección en pacientes quirúrgicos. Diecisiete de 19 estudios retrospectivos encuentran que la transfusión es un factor significativo, y frecuentemente, el mejor predictor de infección postoperatoria. En un número de estudios, la transfusión ha sido considerada un factor de riesgo para desarrollar mediastinitis (61), bacteriemia precoz (62), alta tasa de mortalidad y aumento de estancia hospitalaria (63) después de cirugía cardíaca.

Johnson et al. (64) realizaron un estudio en pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria y no encontraron diferencias entre estrategias transfusionales, concluyendo que incluso pacientes con reserva cardiopulmonar comprometida, pueden tolerar bajos niveles de hemoglobina. Randomizaron 39 pacientes para recibir bien transfusión bajo una estrategia liberal (manteniendo un hematocrito en torno a 32% o una concentración de hemoglobina de 105 g/L) bien bajo una estrategia más conservadora (manteniendo unos niveles de hematocrito del 25% o hemoglobina de 82 g/L). No hubo diferencias en la tasa de complicaciones postoperatorias. Spiees et al. analizaron el valor del hematocrito al ingreso en UCI de 2202 pacientes intervenidos de CABG. Los valores fueron divididos en: bajo ($\leq 24\%$), medio (25% a 33%) y alto ($\geq 34\%$). El hematocrito alto se asoció con un aumento de la tasa de infarto perioperatorio (POMI), siendo además, el predictor más significativo de resultados adversos (65).

Recientemente, un estudio controlado con distribución aleatoria, diseñado para determinar si una estrategia restrictiva de transfusión de concentrado de hematíes (mantener la hemoglobina en niveles de 70-90 g/L) en pacientes críticos, excluyendo a los pacientes sometidos a cirugía cardíaca, produce resultados equivalentes a una estrategia liberal (mantener la hemoglobina en niveles de 100-120 g/L), demostró que la mortalidad a los 30 días fue similar en los dos grupos. Considerando sólo el subgrupo de pacientes menos enfermos (puntuación de APACHE II ≤ 20) y más jóvenes (menos de 55 años), la mortalidad fue significativamente inferior en los enfermos transfundidos de forma restrictiva. Además, la estrategia restrictiva disminuyó

en un 54% el número de transfusiones, y el 33% de los pacientes asignados a este método no fueron transfundidos (66).

Las transfusiones sanguíneas alogénicas (sangre procedente de donante) de concentrado de hematíes pueden aumentar la recurrencia de tumores resecados quirúrgicamente y la tasa de infección postquirúrgica. Desde 1981 más de 150 estudios han examinado esta asociación. La mayoría de éstos son estudios cohortes observacionales que comparan pacientes que han sido, o no, transfundidos. Además, 7 estudios aleatorios controlados (RCTs) han comparado el riesgo de recurrencia del cáncer (67,68,69) y/o infección postoperatoria (18,68-72) entre un brazo de tratamiento que recibe sangre alogénica y un brazo control que recibe sangre autóloga (67,68) o sangre total leucodepleccionada (18,69-72). Estos estudios se basan en la presunción de que la transfusión de sangre autóloga (67,68,73,74) o leucodepleccionada (18,69-72) es inmunológicamente neutra. Tanto en los estudios observacionales como los recientes RCTs se han producido hallazgos contradictorios, y - además de las discrepancias entre los estudios publicados- las antiguas hipótesis de los efectos inmunomodulatorios de la transfusión alogénica perioperatoria permanecen sin resolver.

1.4.2. Problemática de la relación transfusión/morbimortalidad. Variables de confusión.

El hecho de que actualmente exista tan amplia literatura sobre la relación transfusión/morbimortalidad no es más que un indicador de que en no existen conclusiones definitivas.

La mayoría de estas publicaciones se basan en estudios observacionales y éstos no miden los efectos de las variables de confusión desconocidas, que pueden influenciar el resultado final. El efecto de estas variables sólo se evitaría con estudios randomizados controlados (RCTs), donde se distribuyen de forma aleatoria y, se supone, equitativa en todos los brazos del estudio. Teniendo en cuenta el limitado número de estudios de este tipo en el campo que nos ocupa, actualmente el papel de las transfusiones sobre la morbimortalidad sigue aún sin aclarar, quedando sin resolver si es la transfusión en sí o la necesidad de la misma, la que lleva a un aumento de la morbilidad, en cuyo caso, la transfusión sería un mero marcador subrogado.

1.4.3. Descripción de estudios observacionales. Limitaciones.

1.4.3.1. Genéricos.

Hace 25 años, Opelz et al. (75) describieron que las transfusiones alogénicas de concentrado de hematíes (sangre procedente de donante) mejoraban la supervivencia de los injertos renales, en los pacientes trasplantados. Años más tarde el mismo grupo (76) publicó un estudio cooperativo, aleatorio y prospectivo demostrando mayor supervivencia del injerto en pacientes sometidos a trasplante renal.

Pronto se describieron otros efectos negativos de las transfusiones de concentrado de hematíes (TCH). En 1981, Gantt et al. (77) consideraron la posibilidad de que las TCH se asociaran a un incremento de los tumores resecaados quirúrgicamente, generalmente cáncer colorectal. Los pacientes intervenidos de cáncer colorectal son frecuentemente transfundidos y esa es la

razón de que este colectivo haya sido ampliamente estudiado para valorar los efectos deletéreos de las TCH.

Posteriormente se iniciaron trabajos para investigar si las transfusiones alogénicas y sus efectos inmunológicos podían aumentar el riesgo de infecciones postoperatorias en pacientes sometidos a cirugía curativa de cáncer colorectal y enfermedad de Crohn. En un estudio prospectivo de 168 pacientes sometidos a cirugía de cáncer colorectal (78), la TCH y el valor del hematocrito al ingreso estuvieron significativamente relacionados con la presencia de infección posquirúrgica. Aunque las pérdidas sanguíneas, la cirugía prolongada y el tamaño del tumor pudieran estar relacionadas con la TCH, y actuar como posibles variables de confusión, ninguna de éstas se asoció significativamente con infección, lo que sugiere una relación independiente entre TCH e infección perioperatoria. Desde entonces, múltiples estudios, casi todos ellos epidemiológicos y observacionales, han analizado esta relación mediante análisis multivariante, a fin de sopesar la influencia de otras posibles variables de confusión como la edad, sexo, puntuación de gravedad, shock, duración de la cirugía, hematocrito al ingreso en el hospital, respuesta inmune, pérdidas operatorias de sangre y estadio TNM del tumor. Tras el análisis multivariante, la TCH se mantuvo como variable relacionada con la infección postquirúrgica. La mayor parte de los investigadores han analizado pacientes afectos de cáncer colorectal (79) enfermedad de Crohn (80), cáncer gastrointestinal (81), concluyendo que la transfusión sanguínea es un predictor significativo de infección postquirúrgica, con frecuencia de forma dependiente de la dosis (81), incluso cuando se transfunde una única unidad

de sangre (82). Comparada con otras variables, la transfusión alogénica puede ser el único o principal factor de riesgo de infección postquirúrgica (82).

Tabla 10: Estudios observacionales que relacionan transfusión-aumento de morbilidad.

Autores	Año	Efecto adverso	Patología estudiada
Gantt et al. (77)	1981	↑ recurrencia tumores resecaados	Ca colorectal
Tartter et al. (78,79)	1986-88	↑ infección postquirúrgica	Ca colorectal
Tartter et al. (80)	1988	↑ infección postquirúrgica	Enf. Crohn
Braga et al. (81)	1992	↑ infección postquirúrgica	Ca gástrico
Vignali et al. (82)	1996	↑ infección postquirúrgica	Ca gástrico

Ca: Carcinoma; Enf: enfermedad; ↑: aumento

1.4.3.2. Cirugía Cardíaca.

Los pacientes críticos sometidos a cirugía cardiovascular han sido especialmente analizados, al constituir un grupo homogéneo con altas probabilidades de ser transfundidos.

Miholic et al. (83) estudiaron los factores de riesgo para infecciones bacterianas graves –mediastinitis, neumonía, septicemia y endocarditis bacteriana sobre válvula protésica- en 246 enfermos sometidos a cirugía cardíaca. En el modelo de regresión logística se recogieron múltiples variables, incluyendo duración de la cirugía, reintervención por sangrado, urgencia de la intervención quirúrgica, balón de contrapulsación intraaórtico, edad, sexo y el nivel profesional del cirujano. Tres variables permanecieron significativas en el análisis de regresión logística: sustitución de más de 2500 ml de sangre, reoperación y duración de la circulación extracorpórea. Un estudio similar (84) demostró que la TCH estuvo involucrada en la infección esternal de una serie de 2,579 pacientes sometidos a cirugía cardíaca. La TCH es, en forma

dependiente de la dosis, el predictor más significativo de infección – pulmonar, urinaria y de herida quirúrgica- , días de fiebre, días de tratamiento antibiótico y estancia hospitalaria (85). La asociación transfusión e infección ha sido demostrada para mediastinitis, neumonía nosocomial y bacteriemia precoz (60). En nuestro centro, se realizó un estudio de casos y controles a fin de conocer los factores de riesgo relacionados con la adquisición de neumonía nosocomial en 684 pacientes sometidos a cirugía cardíaca (19). Cuarenta y cinco pacientes fueron diagnosticados de neumonía nosocomial y fueron comparados con 90 pacientes del grupo control. El análisis multivariante demostró que la transfusión de ≥ 4 unidades de hemoderivados estuvo asociada independientemente con la adquisición de neumonía nosocomial. Esta asociación fue independiente de las pérdidas sanguíneas y de la gravedad del paciente. Un estudio posterior de nuestro mismo grupo sugiere que la relación transfusión e infección puede involucrar otros hemoderivados (plasma y/o plaquetas) y otras infecciones (mediastinitis y/o sepsis) (9).

Vamvakas y Carven (86) realizaron un estudio cohorte retrospectivo de 416 pacientes admitidos en un hospital para intervención de bypass de arteria coronaria. La variable final se limitó a infección de la herida o neumonía postoperatoria, y se hizo el ajuste para los efectos de enfermedad crónica sistémica y factores de riesgo específico de infección de la herida o neumonía. El riesgo de infección de la herida o neumonía aumentó en un 6% por unidad de concentrado de glóbulos alogénicos y/o plaquetas transfundidas ($p=0.0284$), o en un 43% por en los pacientes que recibieran una dosis media de transfusión de 7.2 unidades de glóbulos rojos y/o plaquetas.

1.4.3.3. Limitaciones

La mayor parte de los estudios realizados han comparado enfermos transfundidos con no transfundidos y han demostrado una correlación directa entre el número de unidades transfundidas y el desarrollo de infección postquirúrgica.

Parece razonable aceptar una estrecha relación entre TCH e infección postquirúrgica (60), sin embargo, la interpretación de los estudios debe ser cautelosa. Existen importantes problemas a la hora de valorar los datos que unen la transfusión con cambios en el estado clínico. La forma de preparar los componentes sanguíneos puede ser diferente. Los concentrados de hematíes en muchos países de Europa son pobres en leucocitos a causa de que la capa sobrenadante (*buffy-coat*) se retira para la preparación de plaquetas. Esta práctica no es habitual en Norte América. Como los leucocitos pueden ser responsables del efecto inmunomodulador de la sangre, se dificulta la comparación de estudios entre países diferentes (60). No está claramente establecido si son los leucocitos u otras sustancias del plasma los responsables de la inmunomodulación. Los efectos de la inmunomodulación mediada por la transfusión han sido investigados con concentrados de hematíes y menos con concentrados de plaquetas y plasma, hemoderivados frecuentemente transfundidos a pacientes críticos. Y lo que es más importante, la mayor parte de los estudios comentados son prospectivos o retrospectivos, pero observacionales. Con un diseño observacional, los investigadores pueden controlar los efectos de posibles variables de confusión conocidas y medibles, las cuáles pueden ser introducidas en el análisis estadístico multivariante (87). Desafortunadamente, este tipo de estudio no mide los efectos de otras

variables de confusión desconocidas, que pueden influenciar el resultado final. En este sentido, se ha afirmado que los efectos inmunomoduladores de la TCH no están relacionados con la transfusión en sí misma (87), sino con otras variables clínicas no medidas en el estudio y que conducen a la transfusión de sangre y son responsables del resultado final. La transfusión sería un mero marcador de variables de confusión incontroladas.

Existen diferentes interpretaciones de los resultados de los estudios que comparan pacientes que recibieron o no transfusión. Algunos autores han concluido que la transfusión de sangre alogénica tiene efectos deletéreos directos sobre el receptor, causando un incremento de la incidencia de recurrencia del cáncer y/o infección bacteriana postoperatoria (88). Otros investigadores concluyeron que la transfusión de sangre alogénica era un marcador subrogado (*surrogate marker*) para una variedad de factores pronósticos adversos y que las otras variables que generaban la necesidad de transfusión determinaban el subsiguiente resultado clínico (89). Las escuelas de pensamientos más recientes razonaron que los factores pronósticos adversos que se asociaron tanto con la necesidad de transfusión como con la recurrencia del cáncer y/o infección postoperatoria fueron variables de confusión de la relación entre transfusión y estos resultados, y generaron una asociación falsa entre transfusión alogénica y recurrencia de cáncer y/o infección postoperatoria (89).

En muchos de los estudios observacionales publicados, los autores usaron el análisis multivariante de regresión para ajustar el efecto de la transfusión a los efectos de los factores de confusión. El análisis de regresión puede calcular un efecto de la transfusión de sangre alogénica que es

independiente de los efectos de los factores de confusión conocidos y medibles, con tal que: a) los investigadores midan todos los factores de confusión conocidos; b) las variables que son asociadas con transfusión y recurrencia de cáncer y/o infección postoperatoria en un caso particular sean identificadas como factores de confusión verdaderas; y c) todas las variables de confusión ciertas sean incluidas en el modelo de regresión final en el cual se basen las conclusiones (89). En la mayoría de los estudios publicados, sin embargo, los autores no consideraron potenciales factores de confusión importantes; y el modelo de regresión multivariante en el cual se basaron las conclusiones no aseguró la inclusión de factores de confusión seriamente medidos en el modelo final (89). Por ejemplo, aunque la infección del tracto urinario (ITU) postoperatoria fue el tipo de infección postoperatoria más frecuente en la mayoría de los estudios observacionales que reportaron una asociación entre transfusión e infección postoperatoria, el número de días que los pacientes tuvieron un catéter urinario - el factor de riesgo más importante de ITU nosocomial en Estados Unidos- no se consideró como potencial factor de confusión y no se midió en la mayoría de los estudios.

1.4.4 Descripción de estudios controlados con distribución aleatoria

1.4.4.1 Genéricos.

Los estudios controlados con distribución aleatoria son estudios clínicos prospectivos con distribución aleatoria diseñados para establecer causalidad. En todos los estudios controlados con distribución aleatoria (*randomized controlled trials*: RCT) los pacientes son divididos en dos grupos, dependiendo

del tipo de hemoderivado que se les transfunde. El grupo *tratamiento* es transfundido con sangre alogénica. El grupo *control* recibe sangre autóloga (procedente del propio paciente, mediante predonación o reinfusión) (67,68) ó pobre en leucocitos (sangre procedente de donantes y desleucocitada mediante filtración) (18,69-72). Los investigadores pretendieron comprobar si los pacientes del grupo *tratamiento* tuvieron más efectos deletéreos que los pacientes del grupo *control*, asumiendo que los factores que generan la necesidad de transfusión están presentes y aleatoriamente repartidos, entre ambos grupos (87).

La mayor parte han sido llevados a cabo en pacientes sometidos a cirugía por cáncer colorectal (67-72) y solo uno en pacientes sometidos a cirugía cardíaca (18). En dos estudios el parámetro fundamental fue el pronóstico del cáncer (67,69) y el secundario la tasa de infección. En el resto, fue la infección postoperatoria el principal parámetro estudiado (18,68,70-72).

Los resultados fueron contradictorios, aún teniendo en cuenta las diferencias en el diseño. En la mitad de los estudios, la tasa de infección fue superior en el grupo *tratamiento* frente al grupo *control* : 23 frente a 2% (71), 27 frente a 12% (68), 18,3 frente a 0% (70), 44 frente a 16 % (72) y en los tres restantes, no se pudo demostrar diferencias significativas entre ambos brazos de *tratamiento* (18,67,69). Houbiers et al. (69) encontraron una tasa de infección del 36% en pacientes transfundidos con concentrado de hematíes sin capa sobrenadante y del 42% en pacientes transfundidos con sangre desleucocitada (diferencia no significativa). En el estudio de van Watering et al. (18), los resultados fueron similares 23,5 frente a 17,9% (diferencia no

significativa). Sin embargo, los días de estancia hospitalaria y la mortalidad fueron superiores en los pacientes transfundidos con sangre alogénica (18).

Varios aspectos asemejan los resultados de los estudios controlados con los de los observacionales. Los investigadores describieron una relación dependiente de la dosis entre el número de unidades transfundidas y la tasa de infección perioperatoria (18,69) y así, cuando se consideró el subgrupo de pacientes transfundidos con > 3 unidades de sangre, las complicaciones infecciosas fueron significativamente inferiores en los individuos transfundidos con sangre desleucocitada ($p=.04$) (18). También, cuando se compararon únicamente sujetos transfundidos con no transfundidos, la tasa de infección fue significativamente superior en el primer grupo (18,67,69).

Puesto que los leucocitos presentes en los concentrados de hematíes han sido implicados en la inmunomodulación relacionada con las transfusiones sanguíneas, cabría esperar que la deplección de leucocitos por filtración redujera las complicaciones infecciosas (60) . De nuevo, los resultados son contradictorios. La leucodeplección no disminuyó la tasa de infección en dos estudios (18,69) mientras que en otros tres sí (68,70,72).

Presentan asimismo resultados dispares los dos estudios aleatorios controlados que utilizaron sangre autóloga para transfundir a los sujetos del grupo control. Mientras que en el primero la tasa de infección fue significativamente inferior en los pacientes transfundidos con sangre autóloga (68), en el segundo no hubo diferencia (67).

Tabla 11: Resumen de los estudios genéricos que evalúan el efecto de las transfusiones alogénicas sobre la tasa de infección postquirúrgica. Estudio por primer autor y año

	Jensen ⁽⁷⁰⁾ 1992	Bush ⁽⁶⁷⁾ 1993	Heiss ⁽⁶⁸⁾ 1993	Jensen ⁽⁷¹⁾ 1996	Houbiers ⁽⁶⁹⁾ 1997	Tartter ⁽⁷²⁾ 1998
Cirugía	Cáncer Colorectal	Cáncer Colorectal	Cáncer Colorectal	Cáncer Colorectal	Cáncer Colorectal	Cáncer Colorectal
Nº Pacientes	197	475	120	589	697	221
Brazos: Tto¹ (1) Control (2)	S. Total ² DesLeuc	Conc.Htie ³ Autóloga	Conc.Htie Autóloga	Conc.Htie DesLeuc ⁴	Conc.Htie DesLeuc	Conc.Htie DesLeuc
Objetivo Primario:	Tasa de Infección	Pronóstico Cáncer	Tasa de Infección	Tasa de Infección	Pronóstico Cáncer	Tasa de Infección
Infección %⁵	23 (1) 2 (2)	27 (1) 25 (2)	27 (1) 12 (2)	18 (1) 0 (2)	36 (1) 42 (2)	44 (1) 16 (2)
P < .05	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí

1 = Tratamiento; 2= Sangre Total; 3=Concentrado de hematíes; 4=Concentrado de hematíes desleucocitados; 5= (1) tasa de infección en el grupo tratamiento y (2) en el grupo control.

1.4.4.2 Cirugía cardíaca

Hasta la fecha tan sólo se han realizado dos RCTs con pacientes sometidos a cirugía cardiovascular, uno realizado por van Watering et al. (18) y un segundo realizado por Gott et al. (90).

En el estudio realizado por van Watering et al. (18) el uso de glóbulos rojos leucodepleccionados disminuyó la tasa de infección postoperatoria en un 30% comparada con la observada en pacientes que recibieron transfusión con glóbulos rojos sin *buffy-coat*. Sin embargo, no hubo diferencias en la incidencia de infección postoperatoria entre los receptores de glóbulos rojos que fueron leucodepleccionados mediante filtros antes o después del almacenamiento. En este RCT se aleatorizaron 914 pacientes programados para cirugía CABG, cirugía valvular cardíaca, o una combinación de los 2 a uno de 3 brazos de

tratamiento: hematíes depleccionados de *buffy-coat*, hematíes alogénicos depleccionados de *buffy-coat* leucodepleccionados antes del almacenamiento; y hematíes alogénicos depleccionados de *buffy-coat* leucodepleccionados después del almacenamiento. El análisis de intención de tratar comparó la incidencia de infección postoperatoria entre estos tres brazos y no encontró diferencias significativas ($p=.13$); la incidencia de infección postoperatoria fue del 23%, 16,9%, y 17.9%, respectivamente, en cada brazo. Sin embargo cuando el brazo desleucocitado pre y postalmacenamiento fueron combinados, los receptores de hematíes desprovistos de *buffy-coat* tuvieron una mayor incidencia de infección postoperatoria que los pacientes que recibieron sangre leucodepleccionada y esta diferencia fue marginalmente significativa ($p=.06$).

Los investigadores detectaron un asociación inesperada entre transfusión alogénica conteniendo leucocitos y mortalidad postoperatoria, por otras causas distintas a infección (18). Además , en el análisis del efecto del volumen de sangre infundido entre los 866 pacientes que recibieron transfusión, hubo un subgrupo de 511 pacientes que recibieron 4 unidades o más de glóbulos rojos, y en estos, hubo asociación estadísticamente significativa ($p=.014$) entre mortalidad y transfusión de sangre alogénica conteniendo leucocitos (18). Cuando los receptores de glóbulos rojos desleucocitados antes y después del almacenamiento fueron combinados, la tasa de mortalidad postoperatoria de los receptores de sangre desprovista de *buffy-coat* fue del 12.5%, comparada con el 5.1% para los receptores de sangre desleucocitada y desprovista de *buffy-coat* ($p=.005$) (18). Con estos resultados concluyeron que si se transfundía 4 ó más unidades de sangre desprovista de *buffy-coat* en cirugía cardíaca, la desleucocitación de las unidades

transfundidas suponía un descenso significativo en la mortalidad (18). Sin embargo, reconocieron que estos hallazgos eran nuevos e inesperados, y que la recomendación del uso solo de componentes de sangre desleucocitados en cirugía cardíaca incrementaría significativamente el costo de la transfusión; estos investigadores comentaron que urgía realizar futuras investigaciones para repetir y corroborar sus hallazgos antes de que tales recomendaciones se hicieran.

En el estudio de Gott et al. (90) se diseñaron 4 estrategias dirigidas a minimizar los efectos deletéreos de la circulación extracorpórea en 400 pacientes estratificados en alto, medio y bajo riesgo, antes de la cirugía. La transfusión de sangre desleucocitada fue una de las intervenciones estudiadas. La estancia disminuyó en un día ($p=0.05$) sólo en pacientes de bajo riesgo, no encontrándose beneficio en pacientes de riesgo más elevado.

1.4.4.3 Limitaciones de los estudios descritos.

Los estudios anteriormente comentados aportan información y datos realmente importantes en el campo de la medicina transfusional, despertando un interés por factores que, hasta hace muy poco tiempo resultaban desconocidos, y que podrían tener importantes consecuencias clínicas de llegar a demostrarse su fisiopatología e influencia real sobre la morbimortalidad de los pacientes transfundidos. De tal forma que dejan una puerta abierta a futuras investigaciones, una vez que puedan corregirse las limitaciones observadas, aunque algunas sean imposibles de salvar.

En cuanto a las limitaciones:

1) La principal es el escaso número de estudios tipo RCT que existen hasta el momento, más aún si nos referimos a aquellos realizados en pacientes de cirugía cardíaca.

2) Es imposible, por razones éticas, llevar a cabo un RCT en el cual los pacientes sean asignados aleatoriamente para no recibir transfusión o recibirla. Tampoco para recibir sangre normal vs. desleucocitada, dada la tendencia actual de la implantar la desleucocitación universal por la suficiente evidencia de probables efectos beneficiosos de la desleucocitación. Y por último tampoco sería ético aleatorizar pacientes para recibir sangre almacenada por largos periodos de tiempo vs. cortos tiempos de almacenamientos, una vez que se sospecha que la primera opción puede aumentar la morbilidad. Solamente se pueden comparar en los RCTs los pacientes randomizados prospectivamente, la necesidad para transfundir surgiría perioperatoriamente para recibir diferentes productos sanguíneos. Idealmente, los productos sanguíneos administrados a los pacientes enrolados en RCTs, deberían diferir en un solo factor, que reflejara un mecanismo biológico preasumido para servir de base al efecto inmunosupresor de la transfusión de sangre alogénica. Si el efecto TRIM se asume que es mediado por los leucocitos alogénicos, deberían compararse receptores de sangre estándar o desleucocitada. Sin embargo, solamente un RCT que investiga la asociación entre transfusión alogénica y recurrencia del cáncer, ha usado sangre desleucocitada en el grupo de pacientes del brazo control (73).

3) El contexto de "resección de cáncer colorectal" puede ser inapropiado para la detección de efectos deletéreos de TRIM sobre recurrencia del cáncer.

Dado que los pacientes con cáncer suelen ser inmunodeprimidos bien por la enfermedad bien por los tratamientos recibidos, esto puede interferir en el supuesto efecto inmunomodulatorio de la transfusión.

4) Los RCTs investigaron la asociación de transfusión de sangre alogénica con infección postoperatoria fueron o sin técnica de “ciego” o “simple ciego” y no se han hecho RCTs “doble-ciego”. Debido a que el diagnóstico de infección nosocomial es subjetivo, los sesgos de selección suponen un problema importante, y podrían representar una explicación alternativa para los hallazgos de algunos estudios y para explicar las discrepancias entre los RCTs publicados (91). Además de los datos de los RCTs disponibles no presentaron suficiente información sobre la severidad de la enfermedad o de la distribución de los factores de riesgo para infección postoperatoria en el brazo de tratamiento frente al control. En ausencia de esta información, las posibles contribuciones de los sesgos de selección, sesgos de observación, y factores de confusión a los resultados publicados no pueden ser evaluados, y así pues no pueden ser excluidos (91).

5) Una posible explicación para las discrepancias entre los 7 RCTs podría ser que el efecto adverso TRIM sea pequeño. Un efecto pequeño podría no ser detectado consistentemente, y su detección podría ser altamente dependiente del tamaño de la muestra y del diseño de cada estudio. Para detectar un 10% de diferencia en el riesgo de infección postoperatoria entre el brazo tratamiento y el control de igual tamaño, tendrían que ser randomizados 3000 pacientes para cada brazo si la tasa de infección global en la población entera del estudio fuera 35% (91). Se requeriría una población de estudio de 20000 pacientes si la tasa global de infección fuera aproximadamente 20% y si

casi la mitad de los pacientes enrolados en el estudio no recibieran transfusión (91).

En efecto, es improbable que se realice un RCT definitivo capaz de detectar tal pequeño efecto. Por lo que las investigaciones deberán realizarse mediante estudios observacionales correctamente diseñados para evitar en lo posible los sesgos e influencia de factores de confusión.

1.5 Relación entre el tiempo de almacenamiento de los componentes sanguíneos y morbimortalidad.

1.5.1. Donación, almacenamiento y transfusión de hemoderivados.

La necesidad de la transfusión es un hecho permanente y aun creciente dentro de las nuevas medidas terapéuticas aplicadas a la actividad asistencial. La obtención, preparación, conservación, almacenamiento, distribución, suministro y utilización terapéutica de la sangre y sus componentes, así como los locales, material e instrumental y personal de los bancos de sangre, en la actualidad se adecuan a los requisitos técnicos y condiciones mínimas vigentes recogidas en el Real Decreto 1854/1993 de 22 de octubre de 1993 (92).

El método utilizado en su preparación debe asegurar una recuperación de, al menos, el 80 por 100 de los hematíes originales a continuación del lavado; una viabilidad de, al menos, el 70 por 100 de los hematíes transfundidos veinticuatro horas después de la transfusión; una adecuada eliminación de los agentes crioprotectores, cuando esto sea preciso, y una cantidad de hemoglobina libre en la solución sobrenadante final inferior a 200 mg por 100 (92).

La sangre total y sus componentes eritrocitarios tienen una fecha de caducidad no superior a veintiún días a contar desde el día de la fecha de

extracción si el anticoagulante empleado es ACD o CPD y de treinta y cinco días si el anticoagulante es CPD-adenina. Cuando se utilizan soluciones aditivas la fecha de caducidad será la adecuada para esa solución. El plasma y los concentrados de plaquetas se almacenan durante un año y 5 días respectivamente (92).

1.5.2. Efectos adversos del tiempo de almacenamiento sobre la viabilidad de la sangre

1.5.2.1.1 Concentrado de Hematíes. Cambios corpusculares. Deformabilidad, 2-3-DPG, Oxido Nítrico.

Una revisión reciente ha resumido una larga lista de cambios bioquímicos y corpusculares bien definidos en los glóbulos rojos durante su almacenamiento (93). De las revisiones actuales, es evidente que existen pocos datos de las consecuencias clínicas que puede suponer el transfundir hematíes almacenados por largos periodos de tiempo. Tradicionalmente, las lesiones por almacenamiento han sido restringidas más a cambios ocurridos en los hematíes que en las sustancias bioactivas. Los cambios corpusculares incluyen una deplección de trifosfato de adenosina (ATP) y 2,3 DPG, vesiculación de la membrana (94), y pérdida de la deformabilidad (95).

La deplección de 2,3 DPG está descrita y se acepta que ocurre durante el almacenamiento, pero su relevancia clínica es aún debatida. Repetidamente se ha demostrado, tanto en hombres como en animales, que después de la transfusión de hematíes depleccionados de DPG, tanto los niveles sistémicos de DPG, como los valores de P50 (medida de la afinidad de la hemoglobina, que indica la PO₂ necesaria para saturar la hemoglobina al 50%), cae significativamente y se recupera posteriormente en un tiempo que puede variar

desde 24 horas a varios días (38). Al contrario, en pacientes sometidos a cirugía arterial de bypass coronario que recibieron hematíes ricos en DPG (150% de lo normal), se demostró una mejoría en el índice cardíaco como respuesta a sobrecarga de líquidos (96). Las consecuencias potenciales del transporte de oxígeno (DO_2) de la transfusión de sangre almacenada durante largo tiempo no han sido adecuadamente estudiadas y han conducido a algunos clínicos a defender el uso de sangre "fresca" en determinados pacientes, como aquellos transfundidos de forma masiva. Bajo estas circunstancias, se especula que la transfusión de sangre almacenada con bajos niveles de 2,3-DPG podría tener consecuencias clínicas adversas sobre el DO_2 en pacientes cuyo balance es precario (38).

1.5.2.2 Sustancias bioactivas liberadas de los leucocitos/linfocitos presentes en las bolsas almacenadas. Estudios no clínicos.

Durante el almacenamiento se liberan desde los leucocitos, en los concentrados de hematíes y componentes del plasma, diversas sustancias bioactivas (97). Estas sustancias se encuentran en los gránulos intracelulares y se liberan a medida que transcurre el tiempo y se deterioran los leucocitos. Mediante análisis de las bolsas de sangre, se ha visto que determinadas sustancias, mantiene niveles altos en las bolsas de sangre, siendo liberadas en relación directa con el tiempo de almacenamiento (97). La concentración de histamina(98,99) proteína eosinófila catiónica (98,100), proteína eosinófila x (100), mieloperoxidasa (98,100) y el inhibidor del activador del plasminógeno I (98,100) han sido cuantificados de 3 a 25 veces en el fluido sobrenadante de

los concentrados de hematíes entre el día 0 y el día 35 de almacenamiento (99,100).

Algunas evidencias sugieren que la histamina podría ser un mediador de regulación inmune y, que la proteína eosinófila catiónica y la proteína eosinófila x podrían contribuir al desarrollo de la inmunosupresión y daño tisular (86). De acuerdo con esto, se plantea si sustancias acumuladas en los componentes sanguíneos durante el almacenamiento podrían provocar efectos transfusionales adversos, tales como la *inmunomodulación inducida por la transfusión* (99,100).

Tabla 12: Sustancias bioactivas medidas en las bolsas de concentrado de hematíes

	Prealmacenamiento	Pretransfusión
TNF α /estim ¹⁰¹	Escasa	Alta
MPO,PAI-1,ECP ⁹⁸	Escasa	Alta
MPO, ECP ¹⁰⁰	Escasa	Alta
Histamina ⁹⁹	Escasa	Alta
TNF,IL-(1,6,8,10) ¹⁰²	Escasa	Alta

TNF: Factor de necrosis tumoral; MPO: Mieloperoxidasa; PAI: Inhibidor del activador del plasminógeno; ECP: Proteína eosinófila catiónica; IL: Interleukina.

Durante el almacenamiento de los glóbulos rojos, hay una caída progresiva del pH, un aumento del potasio plasmático y liberación de hemoglobina libre desde los hematíes lisados (103). Las consecuencias clínicas inmediatas de la transfusión de estos productos son probablemente limitadas (excepto en neonatos) dada la capacidad "tampón" del receptor, para diluir o retirar estas sustancias. Sin embargo, sus efectos a largo plazo son desconocidos (38).

Otras sustancias bioactivas, como los lípidos, no son derivados de los leucocitos y pueden tener efectos deletéreos cuando se transfunden. Los

lípidos, generados durante el almacenamiento de los glóbulos rojos (104) son capaces de activar directamente la NADPH oxidasa y pueden además jugar un papel en las complicaciones de la terapia transfusional. Silliman et al. (104) demostraron que la capa sobrenadante de la sangre almacenada contiene lípidos con factor activador de plaquetas (PAF)-like capaz de activar los neutrófilos, la célula implicada en el daño tisular, demostrando una respuesta vasoconstrictora y daño pulmonar. Estos resultados sugieren que la activación de los neutrófilos por el plasma sobrenadante de la sangre almacenada puede mediar un daño tisular en el contexto de un insulto endotóxico previo. Las consecuencias clínicas de transfundir estas sustancias bioactivas son inciertas pero podrían tener efectos adversos, particularmente sobre enfermos críticos con cirugía mayor y trauma (38).

Existe un estudio reciente (97) donde se demuestra que, en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, la transfusión de hematíes alogénicos contribuye a la respuesta inflamatoria sistémica postquirúrgica, aumentando las concentraciones plasmáticas de mediadores inflamatorios por infusión directa de sustancias bioactivas a la circulación. Algunos de estos mediadores aumentan su concentración en relación directa al tiempo de almacenamiento de los concentrados de hematíes.

1.5.2.3 Estudios clínicos relacionados con los efectos adversos del tiempo de almacenamiento.

Pocos estudios clínicos han recogido la asociación entre la edad de la sangre transfundida y efectos clínicos. Martin et al. (105) observaron una asociación estadísticamente significativa entre la transfusión de sangre antigua (> 14 días) y el aumento de estancia en UCI ($p=0.003$) en 698 pacientes

críticos. En los pacientes que recibieron una transfusión, la edad de los glóbulos rojos fue el único predictor de la duración de la estancia ($p < 0.0001$). En los supervivientes, solamente la edad de la sangre fue predictivo de la duración de la estancia ($p < 0.0001$). Purdy et al. (106) demostraron una correlación negativa ($r = -0.73$) entre la proporción de unidades de hematíes de una edad transfundida a los supervivientes y el aumento de la edad de los glóbulos rojos en pacientes admitidos en UCI con un diagnóstico de sepsis severa ($n=31$). Purdy et al. también anotaron que estas últimas unidades eran probablemente más viejas. Un estudio recientemente publicado evaluando los efectos de la edad de almacenamiento de los glóbulos rojos sobre neumonía postquirúrgica en 416 pacientes consecutivos sometidos a bypass coronario, encontró un aumento del 1% en el riesgo de neumonía post-quirúrgica por día de promedio de aumento en la duración del almacenamiento de los glóbulos rojos ($p < 0.0005$) en los pacientes transfundidos (86).

Posteriormente el mismo autor publica un estudio, también en pacientes de cirugía cardíaca, donde encuentra asociación entre la edad de la bolsa de sangre más vieja y la estancia en UCI en el análisis univariante que no persiste al realizar el análisis multivariante. Esta asociación sí existía al comparar el subgrupo de pacientes que sólo recibió sangre almacenada durante una semana con el subgrupo que recibió sangre almacenada durante 6 semanas (107).

Otro estudio encontró los concentrados de hematíes transfundidos en las primeras seis horas con más de 14 días era un factor de riesgo independiente para desarrollar fallo multiorgánico en pacientes traumatológicos (108).

Tabla 13: Estudios que relacionan tiempo de almacenamiento/morbilidad

Autores	Año	Pacientes estudiados	Resultados
Martin et al. ¹⁰⁵	1994	Traumatizados graves	Mayor estancia en UCI
Purdy et al. ¹⁰⁶	1997	Sépticos	Mayor mortalidad
Vamvakas et al. ⁸⁶	1999	Post-cirugía cardíaca	Mayor tasa de neumonía
Zallen et al. ¹⁰⁸	1999	Traumatizados graves	Mayor tasa de fallo multiorgánico
Vamvakas et al. ¹⁰⁷	2000	Post-cirugía cardíaca	Mayor estancia en UCI

1.5.2.3.1 Descripción de la teoría inmune y de la no inmune

En un intento de explicar los mecanismos por los cuales la sangre transfundida provoca determinados efectos adversos, podemos distinguir entre dos teorías, la primera de las cuales hipotetiza un efecto inmune sobre el receptor de la transfusión (*inmunomodulación*) y la segunda que considera cambios no relacionados con la inmunidad provocados por la sangre transfundida.

La transfusión de sangre alogénica es un trasplante de células extrañas que causa reacciones inmunológicas en el receptor. En el siglo pasado, el conocimiento de la incompatibilidad de grupos sanguíneos, la detección de los antígenos expresados en la membrana del hematíe, aloanticuerpos y antígenos plaquetarios y leucocitarios, disminuyó considerablemente el número de reacciones transfusionales y sus efectos indeseables (60).

Sólo recientemente ha sido reconocido que la TCH puede provocar efectos no bien aclarados sobre el sistema inmune del receptor que podrían conducir a un aumento de la tasa de infección en pacientes transfundidos. Los

leucocitos del donante, y más probablemente los linfocitos, parecen jugar un papel primordial en estas alteraciones (60). La sospecha de que los linfocitos transfundidos son responsables de los efectos inmunomoduladores de la transfusión viene refrendada por múltiples fuentes. Se ha observado recientemente que los linfocitos alogénicos continúan circulando durante más de un año, en el torrente circulatorio de pacientes traumatológicos transfundidos, incluso circulan durante años en receptores de órganos trasplantados, conviviendo con los linfocitos del receptor (109). Tres posibles caminos pueden seguir los linfocitos transfundidos. Pueden ser secuestrados en el sistema reticuloendotelial y eliminados de la circulación del receptor (equivalente a rechazo). En algunas circunstancias, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos, los linfocitos del donante pueden proliferar y, ya sea directamente o mediante la liberación de citocinas, atacar las células del receptor (enfermedad injerto frente a huésped asociada a transfusión). Por último pueden convivir con los leucocitos del receptor (tolerancia o quimerismo) (109). Es probable que este último proceso sea responsable de la *inmunomodulación inducida por la transfusión* (efecto TRIM) (60).

La transfusión de linfocitos y/o las sustancias liberadas durante su almacenamiento en las bolsas de concentrado de hematíes, alteran las citocinas del receptor, conduciendo a una infraregulación de la inmunidad celular y a una supraregulación de la inmunidad humoral. La TCH disminuye la función celular inmune de los monocitos, macrófagos, células T y células asesinas (natural killer cells, NK), infraregulando las células presentadoras de antígenos y la función de las células T (110). Disminuye, además, la relación CD4/CD8 y la producción de Interleukina 2 (IL-2) (111). La IL-2 es necesaria

para la activación y proliferación de las células B y para la generación de las células T citotóxicas. Por consiguiente, la disminución de la producción de IL-2 conduce a un descenso en la estimulación de las células B, en la producción de anticuerpos y a un empeoramiento de la actividad de las NK (111). Esta respuesta celular inmune alterada es el mecanismo propuesto para la alta incidencia de infecciones postoperatorias, recurrencia de tumores resecados quirúrgicamente y para la supervivencia prolongada de los injertos renales (60). Por el contrario, la respuesta Th2 favorece la inmunidad humoral, con producción de las citocinas IL-4, IL-5, IL-6 y IL-10 (110,111). Las citocinas segregadas en el tipo de respuesta Th2 pueden disminuir las funciones de regulación del procesamiento y presentación del antígeno (112) que son necesarias en muchos aspectos para la formación de anticuerpos.

Pudieran intervenir otros mecanismos no específicamente humorales (teoría no inmune). La sangre almacenada puede contener mallas de fibrina, plaquetas y leucocitos los cuales se fijarían a la fibronectina plasmática. La fibronectina es una glucoproteína opsónica con un papel en la función macrofágica y de eliminación de partículas no bacterianas. La transfusión de sangre almacenada podría causar una disminución significativa de la fibronectina plasmática y a través de este mecanismo, una alteración de la actividad de los macrófagos (60) . Los hematíes viejos tienen niveles bajos de 2-3 DPG y de óxido nítrico (un potente vasodilatador). Además pierden sensiblemente su capacidad de deformarse. Estas alteraciones convierten a los glóbulos rojos en rígidos, poco deformables, con alta afinidad por el oxígeno y con capacidad de favorecer la vasoconstricción tisular, la isquemia y, posiblemente, la infección (107).

Los cambios en la respuesta inmune no son específicos de las transfusiones alogénicas. Otros factores como la hemorragia y la extensión del traumatismo pueden producir inmunodepresión por sí mismas, dificultando la evaluación de la influencia de las transfusiones sanguíneas sobre las infecciones bacterianas (111).

Tabla 14: Mecanismos involucrados en la infección postquirúrgica de pacientes transfundidos.

INMUNOLÓGICOS	NO INMUNOLÓGICOS
Disminución de la función celular de los monocitos-macrófagos	Bajos niveles de 2-3 DPG
Disminución de la función de linfocitos T supresores	Pérdida de la deformabilidad del hematíe
Alteración de la actividad de las células NK	Disminución de los niveles de óxido nítrico
Descenso de la relación CD4/CD8	
Disminución de interleukina-2	
Alteración en la activación de linfocitos B	
Reducción de la presentación de antígenos por los macrófagos	
Incremento de la producción de prostaglandina E ₂	

1.6 Resumen de los efectos adversos del tiempo de almacenamiento sobre la mortalidad.

De todo lo anteriormente expuesto puede resumirse que la sangre almacenada por largos periodos de tiempo puede tener efectos adversos sobre los pacientes transfundidos, aumentando la morbimortalidad, a través de diversos mecanismos que se exponen a continuación:

Mecanismo		Efecto adverso
Liberación de sustancias bioactivas durante almacenamiento	→→ Inmunomodulación	↑ infecciones postquirúrgicas
Deplección de 2,3-DPG	→→ Descenso de transporte de oxígeno	Hipoxia
Pérdida de deformabilidad del hematíe	→→ Alteración de microcirculación	Isquemia
Disminución del óxido nítrico	→→ Vasoconstricción	Isquemia

1.7 Justificación de la hipótesis de trabajo y el objetivo de la tesis.

A pesar del alto número de pacientes transfundidos en cirugía cardíaca, la influencia del tiempo de almacenamiento de las unidades de concentrado de hematíes sobre la morbilidad postquirúrgica ha sido escasamente estudiada, reconociéndose la necesidad de una mayor investigación (86,107). El aturdimiento miocárdico es inevitable durante el clampaje aórtico, contribuyendo a la disfunción cardíaca en el período postoperatorio precoz. La activación del complemento y neutrófilos, el dolor de la incisión, la *compliance* reducida, la alta tasa de atelectasia, el edema intersticial y la parálisis frénica contribuyen a la frecuente disfunción pulmonar postquirúrgica. Puesto que el corazón y los pulmones son frecuentemente afectados durante la cirugía cardíaca, la transfusión de sangre almacenada puede contribuir a un daño adicional de estos órganos.

En la actualidad es imposible llevar a cabo un estudio aleatorizado entre pacientes que reciban sangre "fresca" y sangre "vieja", por lo que la investigación en este campo debe basarse en resultados de estudios observacionales rigurosamente diseñados.

La hipótesis de este trabajo es que el tiempo de almacenamiento de los concentrado de hematíes contribuye a la morbilidad postquirúrgica, medida por variables subrogadas escalonadas, de más genéricas a más concretas. Y por tanto :

El objetivo de este estudio es demostrar una asociación entre el tiempo de almacenamiento de las unidades de concentrado de hematíes y la morbilidad postquirúrgica en un colectivo de 897 pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

2

MÉTODO

2. MÉTODO

2.1 Población de estudio

Fueron inicialmente incluidos todos los pacientes (N:897) ingresados en la unidad de cuidados postoperatorios de cirugía cardíaca entre el 1.01.98 y el 31.12.00 en el Hospital Universitario "Virgen del Rocío" de Sevilla, España, un hospital público de 2000 camas. La cirugía cardíaca realizada en este centro incluye revascularización coronaria, reemplazo valvular, corrección de cardiopatías congénitas en adultos y niños y trasplantes cardíacos. El comité de investigación aprobó este estudio y no consideró necesario el consentimiento informado.

Criterios de exclusión

Los pacientes que mantuvieron cualquiera de los siguientes criterios, antes de la cirugía, fueron excluidos: menores de 16 años (N:10), hemoglobina inferior a 110 g/L y/o trastornos de la coagulación (N:12), transfundidos por cualquier causa (N:15) y presencia de fiebre ó cualquier síntoma de infección (N:10). Fueron también excluidos los pacientes que fallecieron en las primeras 48 horas de su estancia en UCI ó permanecieron en UCI menos de 48 horas (N:40), por dos razones. La primera, porque conceptualmente no podían adquirir una infección nosocomial y la segunda, porque los factores relacionados con muerte precoz pueden actuar como fuertes variables de confusión de la asociación tiempo de almacenamiento y morbilidad. Tampoco se incluyeron en este estudio los pacientes transfundidos con sangre autóloga (N:15). Fueron elegibles un total de 795 pacientes.

2.2 Diseño del estudio

Estudio retrospectivo, cohorte y unicéntrico. Todos los datos fueron obtenidos revisando la historia clínica y la ficha transfusional de los pacientes ingresados en la unidad de cuidados postquirúrgicos cardíacos. El objetivo del estudio ha sido investigar la influencia del tiempo de almacenamiento de los concentrados de hematíes sobre la morbilidad postquirúrgica, ponderando, además, el efecto de otras variables de confusión que pueden artefactar la relación tiempo de almacenamiento y morbilidad. Por tanto, tres grupos de variables han sido consideradas: variables relacionadas con el tiempo de almacenamiento de los concentrados de hematíes, variable objetivo (morbilidad), y variables de confusión.

2.3 Variables relacionadas con el tiempo de almacenamiento

Se usaron tres variables para estudiar el efecto del tiempo de almacenamiento de las unidades de concentrado de hematíes transfundidas a cada paciente, en el período perioperatorio: 1. El promedio del tiempo de almacenamiento de todas las unidades transfundidas 2. El tiempo de almacenamiento de la unidad más vieja y 3. El tiempo de almacenamiento de la unidad más joven.

Transfusiones perioperatorias fueron las realizadas durante la intervención quirúrgica y/o en el período postoperatorio. Todos los pacientes transfundidos recibieron concentrado de hematíes depleccionados de capa sobrenadante, pero sin desleucocitación adicional. Algunos pacientes recibieron, además, plasma fresco congelado y/o concentrado de plaquetas. Todas las transfusiones consideradas fueron alogénicas.

2.4. Variables objetivos (morbilidad)

La morbilidad fue valorada por el tiempo de estancia en UCI, la necesidad de VM prolongada, el desarrollo de infarto perioperatorio y la adquisición de infecciones severas. La estancia en UCI (en días), ha sido usada como marcador de morbilidad postquirúrgica global. Se consideró estancia prolongada en UCI la que superó los 4 días. Es la política de nuestro hospital mantener los pacientes sometidos a cirugía cardíaca en UCI un tiempo prolongado, puesto que no existen unidades de intermedios y los paciente son trasladados de la UCI a una sala de hospitalización general. La necesidad de ventilación mecánica (VM) prolongada y el infarto de miocardio perioperatorio (POMI) fueron usados como marcadores de isquemia perioperatoria pulmonar y cardíaca, respectivamente. Ventilación mecánica prolongada fue considerada si excedía las primeras 24 horas del ingreso del paciente en UCI. El infarto perioperatorio (POMI) fue sospechado por criterios clínicos, electrocardiográficos y enzimáticos y confirmado mediante ecocardiografía y/o gammagrafía con pirofosfato. Sólo fueron consideradas las infecciones severas: neumonía, mediastinitis y/o sepsis. Se diagnosticó neumonía ante la presencia de un nuevo infiltrado pulmonar en la radiografía de tórax, fiebre, leucocitosis y cultivo cuantitativo positivo de las secreciones obtenidas por aspirado traqueal ($>10^6$ CFU/ml) y/o cepillo protegido ($>10^3$ CFU/ml). Se diagnosticó mediastinitis si existía infección de la herida quirúrgica, requiriendo reintervención para su tratamiento, con cultivos positivos obtenidos a nivel de la esternotomía. Los pacientes sin evidencia de neumonía ni mediastinitis, pero con criterios de sepsis ó síndrome séptico, fueron clasificados como pacientes con sepsis.

2.5. Variables de confusión

Fueron evaluadas las siguientes variables, por su posible efecto de confusión entre tiempo de almacenamiento y morbilidad postquirúrgica:

1. Datos del paciente: edad y sexo; 2. Estado crónico de salud: definida por la presencia de las siguientes variables: NYHA>3, EPOC (tratada con corticoides y/o broncodilatadores), HTA (tratada médicamente), obesidad (superior al 20% del peso ideal), diabetes mellitus (tratada médicamente); 3. Factores relacionados con la función cardíaca: Infarto de miocardio previo a la cirugía, función cardíaca antes de la cirugía, expresada como fracción de eyección (valorada por ecocardiografía y/o cateterismo) y enfermedad de tronco ó tres vasos coronarios; 4. Factores relacionados con la dificultad de la intervención quirúrgica: tipo de cirugía (bypass, reemplazo valvular y otros), cirugía urgente o electiva, necesidad de balón de contrapulsación, tiempo de bypass cardiopulmonar, tiempo de isquemia e intervención realizada sin bypass cardiopulmonar; 5. Factores relacionados con la gravedad del paciente en el período postoperatorio: APACHE II medido en las primeras 24 horas del ingreso del paciente en UCI, disfunción del SNC, tiempo de ventilación mecánica, reintubación y necesidad de alimentación enteral; 6. Factores relacionados con transfusión sanguínea: número de bolsas de concentrado de hematíes por paciente y cantidad de sangrado mediastínico (Tabla 15).

2.6. Análisis estadístico

La morbilidad postoperatoria fue evaluada por medio de cuatro variables subrogadas: la estancia en UCI mayor de cuatro días, ventilación mecánica mayor de 24 horas, tasa de infarto perioperatorio (POMI) y presencia de infección grave. Las variables asociadas simultáneamente con la variable objetivo y el uso de concentrados de hematíes fueron identificadas como factores de confusión de interés. Esta relación fue evaluada usando el test de chi-cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher. Las variables relacionadas con el tiempo de almacenamiento de las unidades de concentrado de hematíes se analizaron también con respecto a las variables objetivos en un análisis univariante preliminar.

Se determinó la asociación entre las potenciales variables de confusión y la transfusión de concentrados de hematíes. También, se testó la asociación entre las potenciales variables de confusión y las variables objetivos principales (infección grave, POMI, estancia en UCI mayor de 4 días y ventilación mecánica mayor de 24 horas) por medio de análisis univariante.

El análisis univariante se completó usando el test de dos muestras no pareadas para variables paramétricas continuas después de la corrección por igualdad de varianza (test de Levene), el test de U-Mann Whitney para variables continuas no paramétricas y el test de chi-cuadrado de Pearson o test exacto de Fisher para variables categóricas. Se calcularon los riesgos relativos y sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se consideró significación estadística cuando p fue menor de 0.05.

El análisis multivariante con regresión logística se usó para evaluar la contribución independiente de las variables. El modelo fue construido usando

un modelo paso a paso hacia delante con el test de probabilidad. Las variables asociadas simultáneamente con las variables objetivos y la transfusión de unidades de concentrados de hematíes fueron identificadas como potenciales factores de confusión de la relación de interés. Estas variables se usaron en el análisis multivariante. El tiempo de almacenamiento de las unidades de concentrado de hematíes fueron testadas para entrar en el modelo después de la inclusión de los factores de confusión identificados.

Se evaluó la presencia de colinealidad en el modelo mediante análisis de los factores de inflación de varianza y tolerancia, seguidos de los índices de condición. Al no encontrarse índices de condición superiores a 15, la proporción de varianzas no fue examinada. Los riesgos relativos (RR) y sus correspondientes intervalos de confianzas de 95% para cada variable también fueron calculados.

Los datos se recogieron y analizaron con el programa SPSS 10.0.

3

RESULTADOS

3. RESULTADOS

3.1. Resultados generales

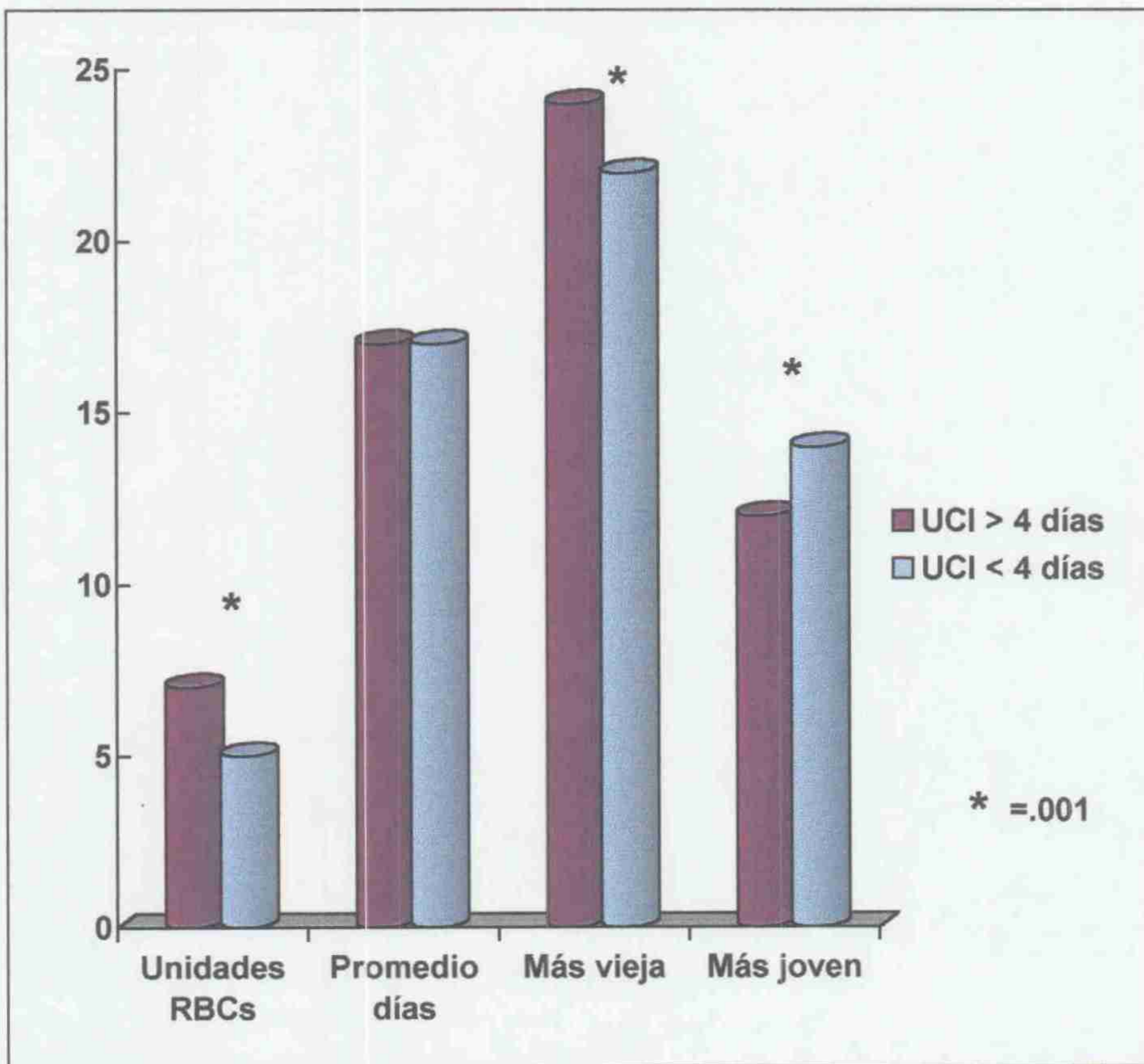
De los 795 pacientes evaluables, fueron sometidos a cirugía de reemplazo valvular el 53,7%, cirugía de revascularización coronaria el 37,5%, cierre de CIA el 4% y cirugía mixta (CABG + reemplazo valvular) el 4,8%. Quinientos ochenta y cinco pacientes (72,8%) recibieron transfusiones alogénicas de concentrado de hematíes, 260 (34,4%) de plasma fresco y 135 (17,8%) de concentrado de plaquetas. Las tablas 16, 17, 18 y 19 muestran las variables categóricas y continuas relacionadas con la transfusión de concentrado de hematíes.

3.2. Estancia en UCI > 4 días

Una proporción significativamente superior de pacientes transfundidos permanecieron en UCI durante un tiempo superior a 4 días, al compararlos con pacientes no transfundidos (45,3 vs. 22,3%; RR 2.02; CI 95% 1.55-2.64, $p=0.0001$) (tabla 20). Las variables significativamente ($p<.05$) relacionadas con estancia en UCI superior a 4 días fueron: edad, APACHE II, tiempo de VM, tiempo de CEC, tiempo de clampaje (tabla 23), reintubación, BCIA, nutrición enteral, disfunción del SNC, grado funcional antes de la cirugía (NYHA>3), sangrado en 24 horas y urgencia de la cirugía (tabla 24). Las nueve primeras estuvieron simultáneamente relacionadas con transfusión (tabla 16) y estancia en UCI>4 días, y fueron consideradas como probables variables de confusión de esta asociación. Estas variables fueron introducidas en un modelo de regresión logística junto con el número de bolsas transfundidas. Cada bolsa incrementó un 10.2%, en promedio, el riesgo de estancia > 4 días (IC 95%: 5.8 a 14.7). Un segundo análisis realizado exclusivamente en pacientes

transfundidos e introduciendo las variables relacionadas con el tiempo de almacenamiento que resultaron significativas en un análisis preliminar (tabla 21), mostró que el tiempo de almacenamiento no se relacionó con una estancia prolongada en UCI (mayor de 4 días), (tabla 22) (Figura 1).

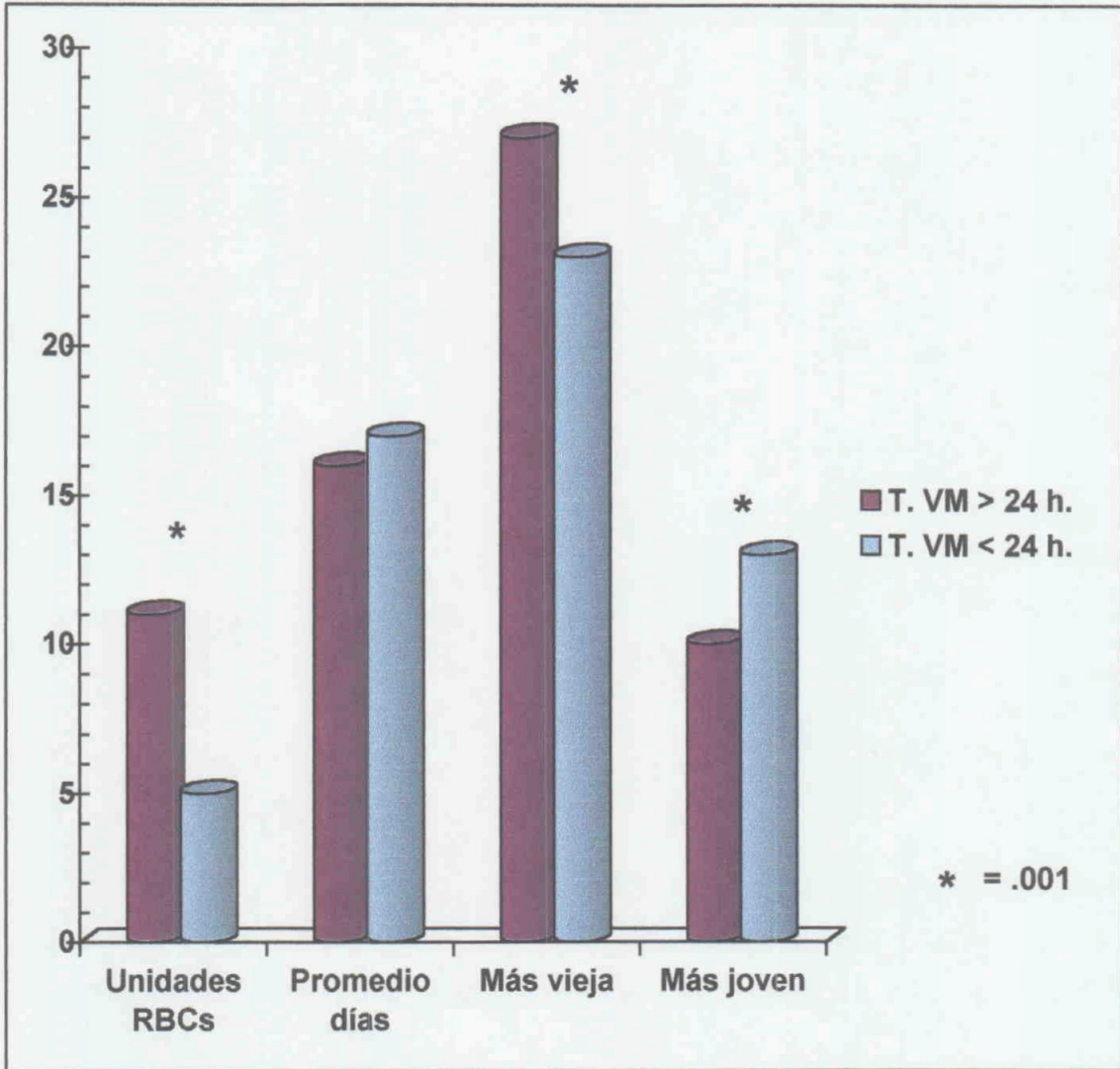
Figura 1: Tiempo de almacenamiento y estancia en UCI mayor de cuatro días.



3.3. Tiempo de ventilación mecánica igual o mayor de 24 horas

Las variables significativamente ($p < .05$) diferentes entre pacientes con y sin $VM \geq 24$ horas fueron APACHE II, sangrado en 24 horas, tiempo de CEC (en aquellos pacientes sometidos a CEC), tiempo de clampaje (tabla 25), POMI, BCIA, disfunción del SNC, cirugía de urgencia, grado funcional (NYHA > 3) antes de la cirugía (tabla 26) y fracción de eyección. Las siete primeras estuvieron simultánea y significativamente asociadas con transfusión y $VM \geq 24$ horas y fueron consideradas como probables variables de confusión de esta asociación. Estas variables fueron introducidas en un modelo de regresión logística junto con el número de bolsas transfundidas. El número de bolsas transfundidas se asoció significativamente con la necesidad de $VM \geq 24$ horas (tabla 20). Cada bolsa incrementó un 17.6%, en promedio, el riesgo de $VM \geq 24$ horas (IC 95% 11.7 a 23.9%). Un segundo análisis multivariante restringido a pacientes transfundidos e incluyendo, además, las variables relacionadas con el tiempo de almacenamiento (tabla 21), fue superponible al primer análisis. El tiempo de almacenamiento no se asoció con el tiempo de ventilación mecánica mayor de 24 horas (tabla 22) (Figura 2).

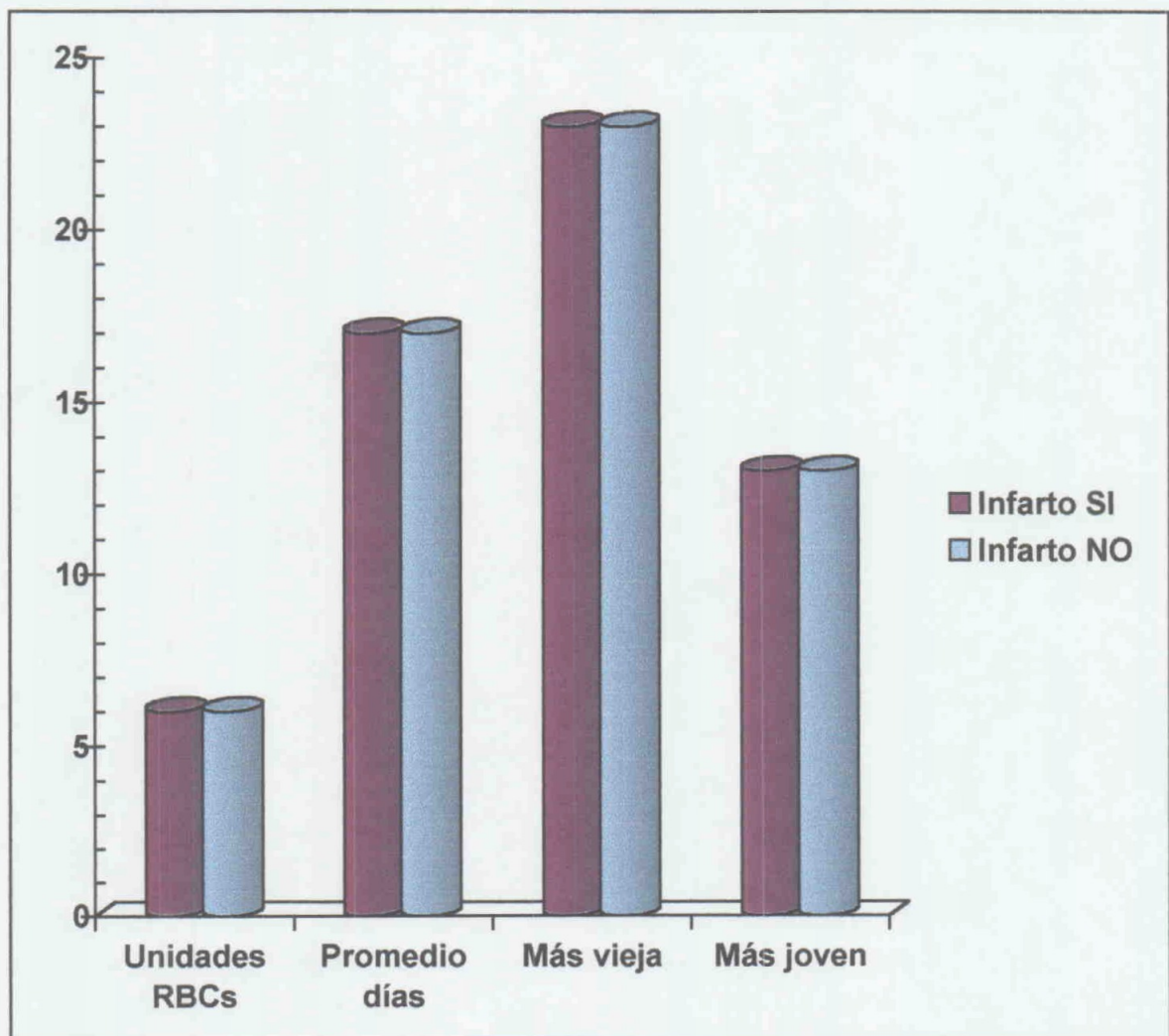
Figura 2: Tiempo de almacenamiento de los concentrados de hematíes y ventilación mecánica ≥ 24 horas.



4. Infarto perioperatorio

Los pacientes transfundidos tuvieron una incidencia de infarto miocárdico perioperatorio significativamente superior a la de los pacientes no transfundidos (13,6 vs. 3,8%; RR 3.59; IC: 95% 1.77 – 7.30; p=0.003) (tabla 20). No hubo diferencias, entre ambos grupos de pacientes, con respecto al número de bolsas transfundidas y las variables que valoran el tiempo de almacenamiento (tabla 21) (Figura 3). Por tanto, estas variables no se relacionaron con la presencia de POMI. Las tablas 27 y 28 muestran las variables cuantitativas y cualitativas relacionadas con infarto perioperatorio.

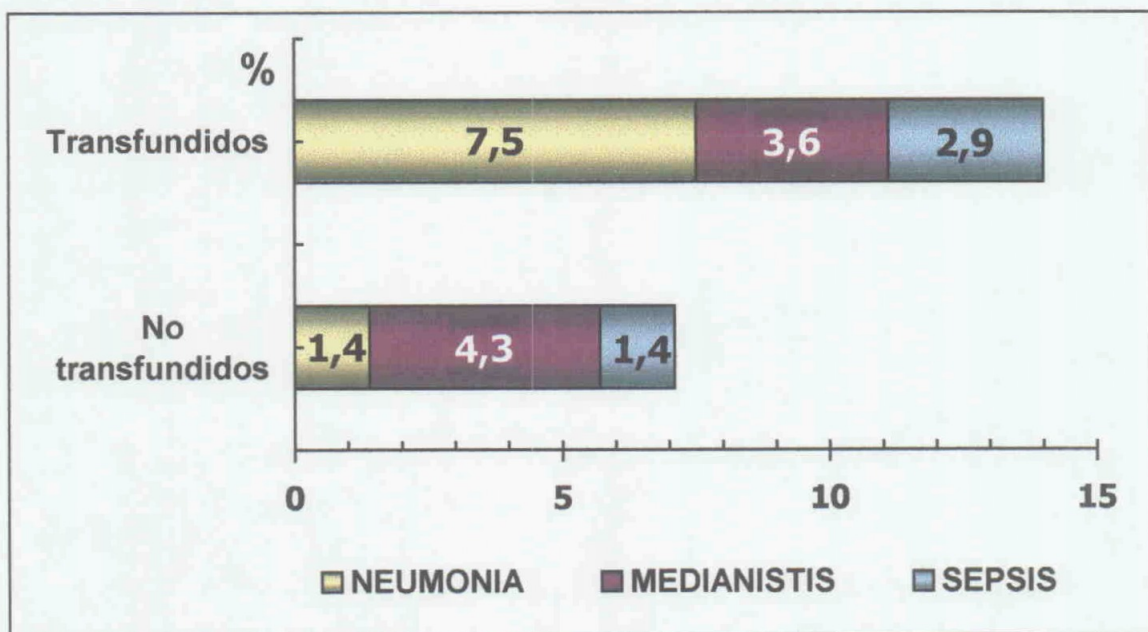
Figura 3: Tiempo de almacenamiento de los concentrados de hematíes e infarto perioperatorio.



3.5 Infección perioperatoria

Los pacientes transfundidos tuvieron una incidencia significativamente superior de infecciones graves (neumonía, mediastinitis y/o sepsis) que los pacientes no transfundidos (14 vs. 7.5%; RR 1.96; IC: 95% 1.16 – 3.33, $p=0.009$). Al realizar comparaciones internas, sólo la neumonía presentó diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes (7,5 vs. 1,4%; RR 5.27; IC 95% 1.65 – 16.78; $p=0.001$) (tabla 20) (Figura 4).

Figura 4: Infección grave en transfundidos vs. no transfundidos.



Por consiguiente, la presentación de variables asociadas a infección postoperatoria se referirán exclusivamente a las variables asociadas con neumonía postquirúrgica. Las tablas 29 y 30 muestran las variables cuantitativas y cualitativas relacionadas con infección grave (neumonía, mediastinitis y/o sepsis)

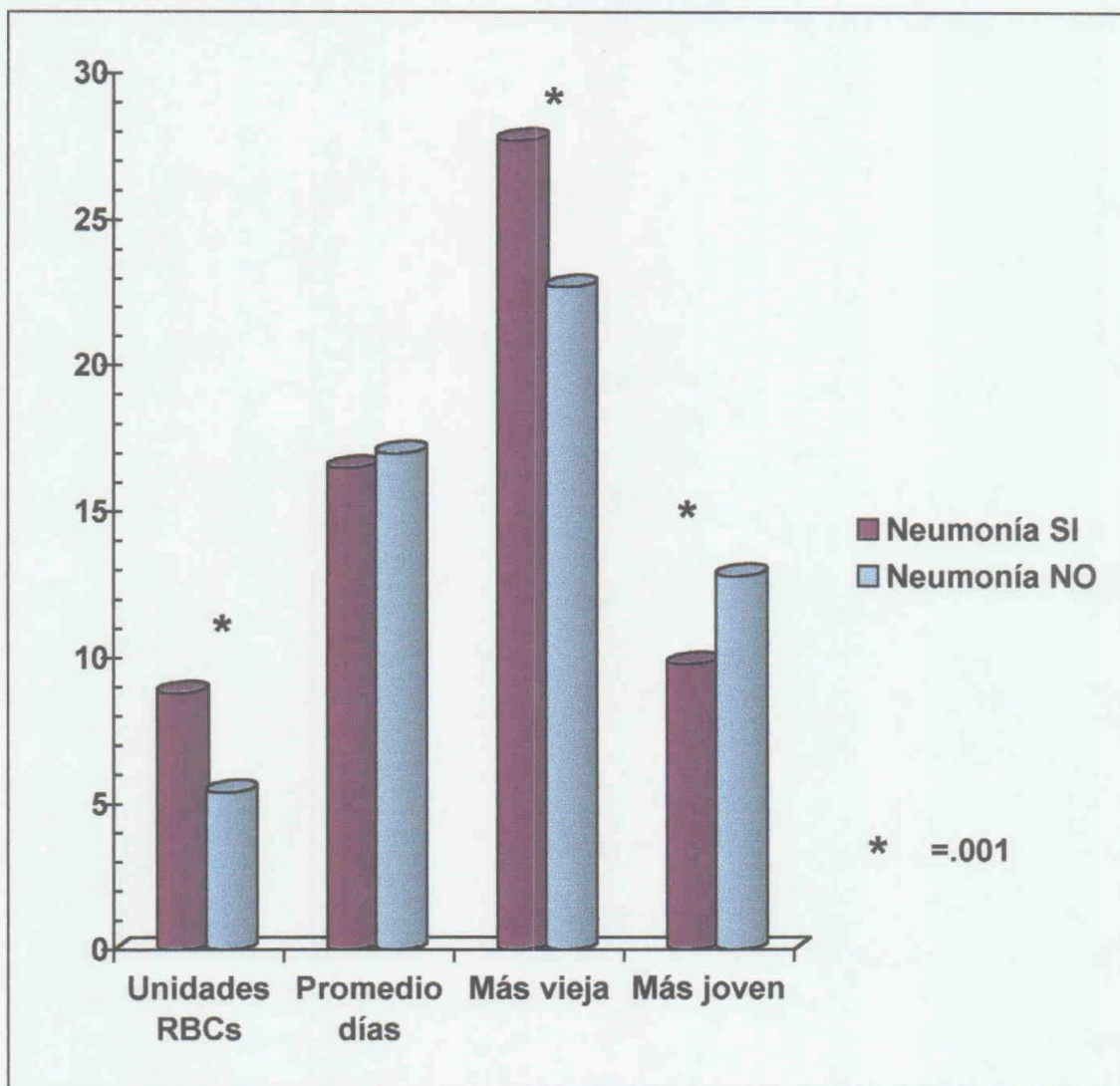
Las variables cuantitativas significativamente diferentes ($p < .05$) entre pacientes con y sin neumonía fueron: edad, el APACHE II, el grado funcional, tiempo de VM, sangrado en las 24 primeras horas, tiempos de CEC y de clampaje (en aquellos pacientes sometidos a CEC) (tabla 31). Las variables cualitativas fueron cirugía de urgencia, grado funcional prequirúrgico, reintubación, infarto perioperatorio, diabetes, nutrición enteral y disfunción SNC (tabla 32).

Diez variables estuvieron simultáneamente asociadas a transfusión de sangre alogénica y desarrollo de neumonía postquirúrgica y fueron identificadas como probables variables de confusión de esta asociación: edad, el APACHE II, tiempo de VM, sangrado en las 24 primeras horas, tiempos de CEC y de clampaje (en aquellos pacientes sometidos a CEC), infarto perioperatorio, reintubación, nutrición enteral y disfunción del SNC. Estas 10 variables fueron introducidas en un modelo de regresión logística (tabla 20) junto con el número de unidades transfundidas. El riesgo de neumonía se incrementó un 7% por cada unidad transfundida.

Un segundo análisis multivariante fue llevado a cabo exclusivamente en los pacientes transfundidos (N: 585). Fueron introducidas dos tipos de variables: 1. las diez variables comunes a transfusión y neumonía nosocomial (variables de confusión) y 2. las variables relacionadas con el tiempo de almacenamiento, que tuvieron significación estadística en un análisis univariante preliminar (tabla 21) (Figura 5). Estas últimas fueron testadas en un modelo de entrar y salir. El resultado de este segundo análisis multivariante fue similar al primero, salvo que se añade el tiempo de almacenamiento de la bolsa más vieja como factor independiente de adquisición de neumonía. Cada

día de antigüedad de la bolsa más vieja incrementó un 6% (IC 95% 1 – 11%) el riesgo de neumonía.

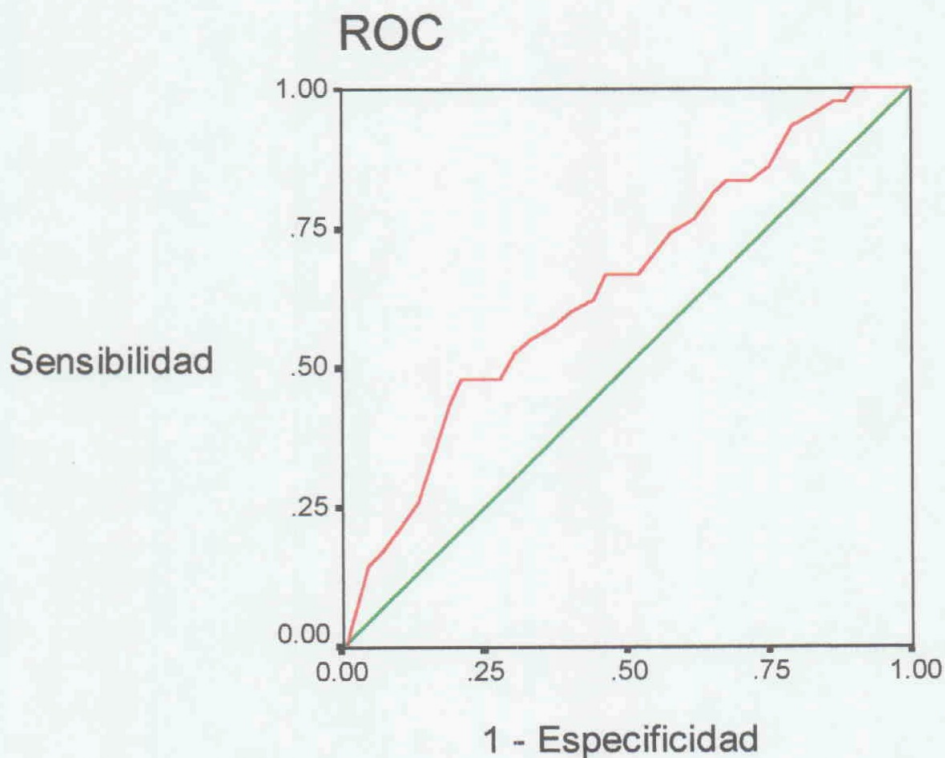
Figura 5: Tiempo de almacenamiento de los concentrados de hematíes y neumonía nosocomial.



El punto de corte de máxima sensibilidad y especificidad (54,8 y 66,9%) para predecir el desarrollo de neumonía correspondió a 28 días de almacenamiento de la bolsa más vieja, con un área bajo la curva (Figura 6) de

0.646 (IC 95% 0.560 – 0.732; $p=0.002$) . Esta variable cuantitativa fue convertida en cualitativa utilizando este punto de corte, y se introdujo nuevamente en el análisis multivariante. Sin observarse cambios de importancia en los coeficientes del resto de variables, encontramos que la transfusión de bolsas de sangre con más de 28 días de almacenamiento se asoció a un incremento del riesgo de neumonía (RR 2.74; IC 95% 1.18 - 6.36; $p=0.019$). Por el contrario, el promedio en días de todas las unidades de RBCs transfundidas a cada paciente y el tiempo de almacenamiento de la bolsa más joven, no se relacionaron con el desarrollo de neumonía.

Figura 6: Curva ROC de máxima sensibilidad y especificidad para adquisición de neumonía.



4

TABLAS

Tabla 15: Características generales de la población estudiada

VARIABLES PRE E INTRAOPERATORIAS

VARIABLES	TRANSFUNDIDOS	NO	GLOBAL	p valor
	(%)	TRANSFUNDIDOS	(%)	
	585 (100%)	210 (100%)	795 (100%)	
Datos del paciente				
Edad ± DE	61.3 ± 12.1	57.8 ± 12.3	60.4 ± 12.2	0.0001
Sexo				0.97
Hombre	348 (59.5)	124 (59)	483 (60.7)	
Mujer	237(40.5)	84 (41)	312 (40)	
NYHA >3	24 (41)	10 (1.7)	34 (4.2)	0.685
EPOC	117 (20)	47 (22.3)	164 (20.6)	0.465
Obesidad	129 (22.0)	34 (16.1)	163 (20.5%)	0.071
Diabetes	154 (26.3)	50 (23.8)	204 (25.6)	0.474
Datos relacionados con función cardíaca				
IAM previo	88 (15.0)	24 (11.4)	112 (14.1)	0.197
FE %	57.2 ±12.2	58.2± 10.6	57.7±11.4	0.80
Tronco/3 vasos	156 (26.6)	31 (14.7)	187 (23.5)	0.002
Datos relacionados con dificultad de intervención				
Tipo de cirugía				0.0001
By-pass	239 (40.8)	63 (30)	302 (38)	
Valvular	314 (53.6)	113 (53.8)	427 (53.7)	
Aneurisma	7 (1.2)	5 (2.3)	12 (1.5)	
CIA	18 (3)	15 (7.1)	33 (4.1)	
Otros	7 (1.2)	14 (6.6)	21 (2.6)	
Cirugía urgente	22 (3.7)	9 (4.2)	31 (3.8)	0.736
BCIA	43 (7.3)	4 (1.9)	47 (5.9)	0.004
T. By-pass	121.4±43.4	101±32.5	111.1±37.9	0.0001
T. Clampaje	79.4±32.4	69.3±26.3	74.3± 29.3	0.001
Sin CEC	62 (10.6)	35 (16.6)	97 (12.2)	0.021

NYHA: New York Heart Association funcional classification; FE: Fracción de eyección; BCIA: balón de contrapulsación intraaórtico; CEC: Circulación extracorpórea

Tabla 15: Características generales de la población (cont)

VARIABLES POSTOPERATORIAS

VARIABLES	TRANSFUNDIDOS	NO TRANSFUNDIDOS	GLOBAL	p valor
	(%)	(%)	(%)	
	585 (100%)	210 (100%)	795 (100%)	
APACHE II	11.9 ± 4.5	9.3±3.4	10.6± 3.9	0.0001
Disfunción SNC	523 (89)	175 (83.3)	698 (87.8)	0.001
Tiempo de VM (h)	18.4±31.4	9.9 ±18	28.3±16.7	0.0001
Reintubación	53 (9)	5 (2.4)	58 (7.2)	0.001
Nutrición enteral	35 (6)	2 (1)	37 (46.6)	0.001
Sangrado 24 H (ml)	1295.9±1235.3	627.8±364.7	961.9±799.9	0.0001

Tabla 16: Variables categóricas asociadas con transfusión de concentrado de hematíes

	No transfundidos N: 210 pacientes	Transfundidos N: 585 pacientes	
	Número (%)	Número (%)	p valor
Infarto perioperatorio			0.0001
No	202 (96,2)	505 (86,3)	
Sí	8 (3,8)	80 (13,6)	
Reintubación			0.001
No	205 (97,6)	532 (91)	
Sí	5 (2,4)	53 (9)	
Balón de contrapulsación aórtico			0.004
No	206 (98,1)	542 (92,6)	
Sí	4 (1,9)	43 (7,4)	
Enfermedad de tronco ó 3 vasos coronarios			0.002
No	179 (85,2)	429 (73,3)	
Sí	31 (14,8)	156 (26,7)	
Alimentación enteral			0.001
No	208 (99)	550 (94)	
Sí	2 (1)	35 (6)	
Disfunción SNC			0.001
No	204 (97,1)	526 (90)	
Sí	6 (2,9)	59 (10)	
Cirugía sin CEC			0.021
No	175 (83,3)	523 (89,4)	
Sí	35 (16,7)	62 (10,6)	

CEC: Circulación extracorpórea; SNC: Sistema nervioso central.

Tabla 17: Variables continuas asociadas con la transfusión de concentrado de hematíes.

	No transfundidos	Transfundidos	p valor
	N: 210 pacientes	N: 585 pacientes	
	Media (DE)	Media (DE)	
Edad	57,8 (±12,3)	61,2 (±12)	0.0001
APACHE II	9,4 (±3,3)	12 (±4,5)	0.0001
TVM (horas)	10 (±18)	18,5 (±31,5)	0.0001
Sangrado 24			
horas (ml)	627,8 (±365)	1296 (±1235)	0.0001
TCEC (minutos)	101 (±32,5)	121 (±43)	0.0001
T. Clampaje	69,2 (±26,3)	79 (±32)	0.001

CEC: Circulación extracorpórea

Tabla 18: Variables cuantitativas relacionadas con transfusión de hematíes.

	Hemodervados	Media ± DS	P	RR IC 95 %
Edad	Si	61.3 ±12	0.0001	3.40
	No	57.8 ±12.3		1.49-5.30
APACHE II	Si	12.0 ±4.5	0.0001	2.60
	No	9.4 ±3.4		2.02-3.19
Grado Funcional	Si	2.0 ±0.9	0.595	-0.04
	No	2.0 ±0.9		-0.18-0.10
Tiempo VM	Si	18.4 ±31.4	0.0001	8.52
	No	9.9 ±18.0		4.98-12.05
Sangrado 24 h	Si	1295.9 ±1235.3	0.0001	668.04
	No	627.8 ±364.7		556.26-779.81
FE%	Si	57.2 ±12.2	0.285	-0.95
	No	58.2 ±10.6		-2.70-0.80
Tiempo CEC	Si	121.4 ±43.3	0.0001	20.31
	No	101.0 ±32.5		13.86-26.75
Tiempo de Clampaje	Si	79.4 ±32.4	0.001	10.13
	No	69.3 ±26.3		4.44-15.82

CEC: Circulación extracorpórea

Tabla 19: Variables cualitativas relacionadas con transfusión.

VARIABLES		HEMODERIVADOS		RR	IC 95 %	p
		Si N(%)	No N(%)			
Sexo	Hombre	348 (73.7)	124 (26.3)	0.999	0.91-1.08	0.97
	Mujer	237 (73.8)	84 (26.2)			
Urgencia	Si	22 (71.0)	9 (29.0)	0.963	0.76-1.21	0.736
	No	563 (73.7)	201 (26.3)			
IAM previo	Si	88 (78.6)	24 (21.4)	1.080	0.97-1.20	0.197
	No	497 (72.8)	186 (27.2)			
Diagnóstico	C. Isquémica	239 (79.1)	63 (20.9)			0.0001
	C. Valvular	314 (73.5)	113 (26.5)			
	Aneurisma aorta	7 (58.3)	5 (41.7)			
	CIA	18 (54.5)	15 (45.5)			
	Otros	7 (33.3)	14 (66.7)			
Grado Funcional	I	209 (74.4)	72 (25.6)			0.594
	II	183 (73.8)	65 (26.2)			
	III	169 (72.8)	63 (27.2)			
	IV	24 (70.6)	10 (29.4)			
Reintubación	Si	53 (91.4)	5 (8.6)	1.266	1.15-1.38	0.001
	No	532 (72.2)	205 (27.8)			
Infarto Perioperatorio	Si	80 (90.9)	8 (9.1)	1.273	1.17-1.38	0.0001
	No	505 (71.4)	202 (28.6)			
EPOC	Si	154 (75.5)	50 (24.5)	1.035	0.94-1.13	0.474
	No	431 (72.9)	160 (27.1)			
Diabetes	Si	154 (75.5)	47 (28.7)	0.962	0.86-1.07	0.465
	No	431 (72.9)	163 (25.8)			
Obesidad	Si	129 (79.1)	34 (20.9)	1.097	1.00-1.20	0.071
	No	456 (72.2)	176 (27.8)			
BCIA	Si	43 (91.5)	4 (8.5)	0.004	0.004-0.004	0.004
	No	542 (72.5)	206 (27.5)			
Enf. Tronco	Si	63 (85.1)	11 (14.9)	1.176	1.06-1.30	0.018
	No	522 (72.4)	20 (17.7)			
N. Enteral	Si	35 (94.6)	2 (5.4)	1.304	1.19-1.42	0.001
	No	550 (72.6)	208 (27.4)			
SNC	Si	59 (90.8)	6 (9.2)	1.260	1.15-1.38	0.001
	No	526 (72.1)	204 (27.9)			
Sin CEC	Si	523 (74.9)	175 (25.1)	1.170	1.00-1.37	0.021
	No	62 (63.9)	35 (36.1)			

BCIA: Balón de contrapulsación intraaórtico; CEC: Circulación extracorpórea; SNC: Sistema nervioso central

Tabla 20: Relación entre morbilidad y transfusión.

Variable	No transfundidos	Transfundidos	p valor
	(N: 210)	(N: 585)	
	Número (%)	Número (%)	
Infección postoperatoria	15 (7,1)	82 (14)	0.009
Neumonía	3 (1,4)	44 (7,5)	0.001
Mediastinitis	9 (4,3)	21 (3,6)	N.S
Sepsis	3 (1,4)	17 (2,9)	N.S
Infarto perioperatorio	8 (3,8)	80 (13,7)	0.0001
TVM \geq 24 horas	6 (2,9)	76 (13)	0.0001
Estancia UCI >4 días	47 (22,4)	265 (45,3)	0.0001

N.S: No significación estadística.

Tabla 21: Tiempo de almacenamiento de los concentrado de hematíes y morbilidad postquirúrgica

Media \pm desviación estándar

Morbilidad	Unidades RBCs	Promedio	Más vieja	Más joven
Estancia UCI > 4 días				
Sí: 265	7.0 \pm 5.0 *	16.6 \pm 5.8	24.0 \pm 9.1*	11.5 \pm 5.8*
No: 320	4.6 \pm 4.2	17.3 \pm 6.9	22.3 \pm 9.0	13.5 \pm 7.2
TVM \geq 24 horas				
Sí: 74	11.5 \pm 7.7*	16.2 \pm 5.3	26.8 \pm 9.1*	9.5 \pm 4.9 *
No: 511	4.8 \pm 3.5	17.1 \pm 6.6	22.6 \pm 8.9	13.0 \pm 6.8
Infarto perioperatorio				
Sí: 80	5.6 \pm 5.2	17.0 \pm 6.8	23.0 \pm 9.0	12.7 \pm 7.1
No: 505	5.7 \pm 4.7	17.0 \pm 6.4	23.1 \pm 9.0	12.5 \pm 6.6

*= significación estadística ($p < 0.05$) entre el grupo con "variable estudiada Sí" vs "variable estudiada No"

Tabla 21: Tiempo de Almacenamiento de los concentrado de hematíes y morbilidad postquirúrgica (“Cont”).

Media ± desviación estándar

Morbilidad	Unidades RBCs	Promedio	Más vieja	Más joven
Infección postoperatoria				
Sí: 83	7.7±4.7 *	16.5±5.9	25.3±9.5*	10.5±5.7*
No:502	5.3±4.7	17.1±6.6	22.7±9.0	13±6.8
Neumonía				
Sí: 44	8.8±4.7*	16.5±5.2	27.7±8.8*	9.8±4.8*
No:541	5.4±4.7	17.0±6.6	22.7±9.0	12.8±6.8
Mediastinitis				
Sí: 21	7.0±5.1	18.2±7.0	24.2±8.6	13.0±7.4
No:564	5.6±4.8	17.0±6.4	23.1±9.0	12.6±6.6
Sepsis				
Sí: 17	5.8±3.4	14.3±5.3	20.4±11.0	9.0±4.2
No:568	5.7±4.8	17.0±6.4	23.2±9.0	12.7±6.7

*= significación estadística (p<0-05) entre el grupo con “variable estudiada Sí “ vs “variable estudiada No”

Tabla 22. Análisis multivariante de la relación entre transfusión y morbilidad.

Morbilidad	RR	IC 95%	p valor
TVM\geq24 horas (Total de la muestra. N:795 pacientes)			
Disfunción SNC	6.11	3.09 – 12.09	.000
APACHE II	1.24	1.17– 1.33	.000
Número bolsas	1.17	1.12 – 1.24	.000
TVM\geq24 horas (Sólo pacientes transfundidos. N: 585 pacientes)			
Disfunción SNC	6.15	2.96 – 12.78	.000
APACHE II	1.23	1.14 – 1.32	.000
Número bolsas	1.20	1.13 – 1.28	.000
Estancia UCI> 4 días (Total de la muestra. N:795 pacientes)			
Reintubación	4.52	2.08 – 9.83	.000
Disfunción SNC	3.87	1.82 – 8.23	.000
Número bolsas	1.10	1.06 – 1.15	.000
Edad	1.03	1.01 – 1.04	.000
TVM	1.01	1.00 – 1.02	.000
Estancia UCI> 4 días (Sólo pacientes transfundidos. N: 585 pacientes)			
Reintubación	7.77	2.73 – 19.35	.000
Disfunción SNC	3.42	1.47 – 7.97	.002
APACHE II	1.07	1.02 – 1.13	.004
Número de bolsas	1.05	1.00 – 1.10	.034
TVM	1.01	1.00 – 1.01	.013

Tabla 22. Análisis multivariante de la relación entre transfusión y morbilidad. (cont)

Morbilidad	RR	95% CI	p valor
POMI (Total de la muestra. N: 795 pacientes)			
Cirugía sin CEC	4.20	1.74 – 10.15	.002
Enfermedad tronco	3.73	2.08– 6.66	.000
APACHE II	1.10	1.05 – 1.15	.000
Tiempo CEC	1.01	1.00 - 1.01	.030
POMI (Solo pacientes transfundidos. N: 585 pacientes)			
Enfermedad tronco	3.37	1.81 – 6.27	.000
Cirugía sin CEC	2.22	1.13 – 4.37	.026
APACHE II	1.09	1.04 – 1.15	.001
Neumonía (Total de la muestra. N:795 pacientes)			
Reintubación	20.85	9.55 – 45.54	.0001
Disfunción SNC	3.83	1.71 – 8.60	.001
Apache II	1.11	1.03 – 1.20	.005
Tiempo VM	1.02	1.01 – 1.02	.0001
Neumonía (Solo pacientes transfundidos. N: 585 pacientes)			
Reintubación	19.68	8.43 – 45.95	.0001
Disfunción SNC	4.47	1.88 – 10.63	.001
Apache II	1.11	1.02 – 1.20	.011
Tiempo VM	1.01	1.00 – 1.02	.016
Bolsa más vieja	1.06	1.01 – 1.11	.018

POMI: Infarto perioperatorio

Tabla 23: Variables cuantitativas relacionadas con estancia en UCI mayor de cuatro días.

	Estancia UCI > 4 días	Media ± DS	P	RR IC 95 %
Edad	Si	62.9±11.3	0.0001	4.3
	No	58.7±12.4		2.6-6.0
APACHE II	Si	12.8±4.4	0.0001	2.5
	No	10.3±4.1		1.8-3.0
Grado Funcional	Si	2.1±0.1	0.016	0.2
	No	1.9±0.8		0.03-0.3
Tiempo VM	Si	36.5±87.9	0.0001	25.8
	No	10.6±14.0		15.9-35.7
Sangrado 24 h	Si	1365.0±1350.3	0.0001	404.2
	No	960.8±899.5		233.8-574.6
FE%	Si	57.1±12.2	0.489	-0.6
	No	57.7±11.5		-2.3-1.09
Tiempo CEC	Si	126.8±45.1	0.0001	16.7
	No	110.1±3.4		10.0-23.3
Tiempo de Clampaje	Si	80.9±34.5	0.015	6.3
	No	74.6±28.9		1.2-11.3

Tabla 24: Variables cualitativas relacionadas con estancia en UCI mayor de cuatro días.

VARIABLES	Estancia > 4 días		RR	IC 95 %	p
	Si N(%)	No N(%)			
Sexo					
Hombre	192 (40.7)	280 (59.3)	1.1	0.9-1.3	0.351
Mujer	120 (37.4)	201 (62.6)			
Urgencia					
Si	21 (67.7)	10 (32.3)	1.7	1.3-2.3	0.001
No	291 (38.1)	473 (61.9)			
IAM previo					
Si	47 (42)	65 (58)	1.0	0.8-1.3	0.525
No	265 (38.8)	418(61.2)			
Diagnóstico					
C. Isquémica	124 (4.1)	178 (58.9)			0.067
C. Valvular	165 (38.6)	262 (61.4)			
Aneurisma aorta	8 (66.7)	4 (33.3)			
CIA	7 (21.2)	23 (78.8)			
Otros	8 (38.1)	13 (61.9)			
Grado Funcional					
I	105 (37.4)	176 (72.6)			0.014
II	84 (33.9)	164 (66.1)			
III	103 (44.4)	129 (55.6)			
IV	20 (54.8)	14 (41.2)			
Reintubación					
Si	49 (84.5)	9 (15.5)	2.4	2.0-2.7	0.0001
No	263 (35.7)	474 (64.3)			
Infarto Perioperatorio					
Si	41 (46.6)	47 (53.4)	1.2	0.9-1.4	0.098
No	271 (38.3)	436 (61.7)			
EPOC					
Si	63 (38.4)	101 (61.6)	0.9	0.8-1.2	0.807
No	249 (39.5)	382 (60.5)			
Diabetes					
Si	90 (44)	114 (55.9)	1.2	0.9-1.4	0.098
No	222 (37.6)	369 (62.4)			
Obesidad					
Si	68 (41.7)	95 (58.3)	1.0	0.8-1.3	0.468
No	244 (38.6)	388 (61.4)			
BCIA					
Si	29 (61.7)	18 (38.3)	1.6	1.3-2.0	0.001
No	283 (37.8)	465 (62.2)			
Enf. Tronco					
Si	32 (43.2)	42 (56.8)	1.1	0.8-1.4	0.460
No	280 (38.8)	60 (53.1)			
N. Enteral					
Si	34 (91.9)	3 (8.1)	2.5	2.1-2.8	0.0001
No	278 (36.7)	480 (63.3)			
SNC					
Si	55 (84.6)	10 (15.4)	2.4	2.0-2.7	0.0001
No	257 (35.2)	473 (64.8)			
Sin CEC					
Si	276 (39.5)	422 (60.5)	1.0	0.8-1.4	0.646
No	36 (37.1)	61 (62.9)			

BCIA: Balón de contrapulsación intraaórtico; CEC: Circulación extracorpórea; SNC: Sistema nervioso central.

Tabla 25: Variables cuantitativas relacionadas con ventilación mecánica mayor o igual de 24 horas.

	VM > 24 horas	Media ± DS	P	RR IC 95 %
Edad	Si	62.6±11.4	0.077	2.5
	No	60.1±12.2		-0.3-5.3
APACHE II	Si	16.7±5.9	0.0001	6.1
	No	10.7±3.7		4.7-7.4
Grado Funcional	Si	2.4±1.1	0.0002	0.4
	No	1.9±0.8		0.1-0.6
Sangrado 24 h	Si	2302.5±2287.9	0.0001	1315.4
	No	987.1±793.8		803.0-1827.8
FE%	Si	53.5±12.4	0.001	-4.4
	No	57.9±11.6		-7.1-1.7
Tiempo CEC	Si	147.01±60.5	0.0001	33.8
	No	113.3±37.8		18.9-48.6
Tiempo de Clampaje	Si	90.9±41.4	0.004	15.4
	No	75.5±29.6		5.1-25.6

Tabla 26: Variables cualitativas relacionadas con ventilación mecánica mayor de 24 horas.

VARIABLES		Ventilación mecánica > 24h		RR	IC 95 %	p
		Si N(%)	No N(%)			
Sexo	Hombre	425 (90)	47 (10)	0.9	0.6-1.4	0.668
	Mujer	286 (89.1)	35 (10.9)			
Urgencia	Si	17 (54.8)	14(45.2)	5.0	3.2-7.9	0.0001
	No	696(91.1)	68 (8.9)			
IAM previo	Si	99 (88.4)	10 (11.6)	1.5	0.6-2.0	0.6
	No	614 (89.9)	69 (10.1)			
Diagnóstico	C. Isquémica	279 (92.4)	24 (7.6)			0.001
	C. Valvular	377 (88.3)	50 (11.7)			
	Aneurisma aorta	7 (58.3)	5 (41.7)			
	CIA	32 (97)	1 (3)			
	Otros	18 (85.7)	3 (14.3)			
Grado Funcional	I	259 (92.2)	22 (7.8)			0.0001
	II	226 (91.1)	22 (8.9)			
	III	208 (89.7)	25 (10.3)			
	IV	20 (58.8)	14 (41.2)			
Reintubación	Si	40 (69)	18 (31)	3.6	2.3-5.6	0.0001
	No	673 (91.3)	64 (8.7)			
EPOC	Si	151 (92.1)	13(7.9)	0.7	0.4-1.3	0.259
	No	562 889.1)	69 (10.9)			
Diabetes	Si	183 (89.7)	21 (10.3)	0.9	06-1.6	0.991
	No	530 (89.7)	61 (10.3)			
Obesidad	Si	143 (87.7)	20 (12.3)	1.2	0.8-2.0	0.357
	No	570 (90.2)	62 (9.8)			
BCIA	Si	36 (76.6)	11 (23.4)	2.4	1.4-4.3	0.006
	No	677 (90.5)	71 (9.5)			
Enf. Tronco	Si	67 (90.5)	7 (9.5)	0.9	0.4-1.9	0.800
	No	646 (89.6)	75 (10.4)			
N. Enteral	Si	12 (32.4)	26 (67.6)	8.9	6.4-12.5	0.0001
	No	701 (92.5)	57 (7.5)			
SNC	Si	35 (53.8)	30 (46.2)	6.5	4.4-9.3	0.0001
	No	678 (92.9)	52 (7.1)			
Sin CEC	Si	622 (89.1)	76 (10.9)	1.7	0.8-3.9	0.154
	No	91 (93.8)	6 (6.29)			

BCIA: Balón de contrapulsación intraaórtico; CEC: Circulación extracorpórea; SNC: Sistema nervioso central.

Tabla 27: Variables cuantitativas relacionadas con infarto perioperatorio.

	Infarto perioperatorio	Media ± DS	P	RR IC 95 %
Edad	Si	63.9±9.0	0.0001	4.0
	No	59.9±12.4		1.8-6.1
APACHE II	Si	13.4±4.9	0.0001	2.4
	No	11.0±4.3		1.4-3.3
Grado Funcional	Si	1.5±0.7	0.0001	-0.6
	No	2.1±0.9		-0.8-0.5
Tiempo VM	Si	10.0±31.6	0.180	4.4
	No	15.7±28.4		-2.0-10.7
Sangrado 24 h	Si	1190.6±1123.4	0.526	80.0
	No	1110.6±1114.9		-167.6-327.6
FE%	Si	58.8±11.3	0.278	1.4
	No	57.3±11.8		-1.2-4.1
Tiempo CEC	Si	135.6±51.8	0.001	19.5
	No	116.2±41.3		7.7-31.2
Tiempo de Clampaje	Si	80.3±37.2	0.418	-4.2
	No	77.4±30.7		-4.2-10.2
Numero de bolsas	Si	4.8±5.2	0.059	1.0
	No	3.8±4.7		-0.04-2.01

Tabla 28: Variables cualitativas relacionadas con infarto perioperatorio.

VARIABLES	Infarto perioperatorio		RR	IC 95 %	p
	Si N(%)	No N(%)			
Sexo					
Hombre	71 (15)	401 (85)	2.8	1.7-4.7	0.0001
Mujer	17 (5.3)	303 (94.7)			
Urgencia					
Si	1 (3.2)	30 (96.8)	0.28	0.41-3.5	0.0001
No	87 (11.4)	677 (88.6)			
IAM previo					
Si	24 (21.4)	88 (78.6)	2.3	1.5-3.5	0.0001
No	64 (89.4)	619 (90.6)			
Diagnóstico					0.0001
C. Isquémica	69 (22.8)	233 (77.2)			
C. Valvular	19 (4.4)	408 (95.6)			
Aneurisma aorta		12(100)			
CIA		33(100)			
Otros		21(100)			
Grado Funcional					0.0001
I	55 (19.6)	226 (80.4)			
II	24 (9.7)	224 (90.3)			
III	9 (3.9)	223 (96.1)			
IV		34(100)			
Reintubación					
Si	12 (22.4)	45 (77.6)	2.2	1.3-3.7	0.004
No	75 (10.2)	662 (89.8)			
EPOC					
Si	20 (12.2)	144 (87.8)	1.1	0.7-1.8	0.606
No	68 (10.8)	563 (89.2)			
Diabetes					
Si	23 (11.3)	181 (88.7)	1.0	0.6-1.6	0.914
No	65 (11)	526 (89)			
Obesidad					
Si	23 (14.1)	140 (85.9)	1.4	0.8-2.1	0.165
No	65 (10.3)	567 (89.7)			
BCIA					
Si	13 (27.7)	34 (72.3)	2.7	1.6-4.6	0.0001
No	75 (10)	673 (90)			
Enf. Tronco					
Si	23 (31.1)	51 (68.9)	3.4	2.3-5.2	0.0001
No	65 (9)	83 (73.5)			
N. Enteral					
Si	8 (21.6)	29 (78.4)	2.0	1.0-3.9	0.054
No	80 (10.6)	678 (89.4)			
SNC					
Si	9 (13.8)	56(86.2)	1.3	0.6-2.4	0.456
No	79 (10.8)	651 (889.2)			
Sin CEC					
Si	68 (9.7)	630 (90.3)	0.5	0.3-0.7	0.001
No	20 (20.6)	77 (97.4)	1.1	1.0-1.2	

BCIA: Balón de contrapulsación intraaórtico; CEC: Circulación extracorpórea; SNC: Sistema nervioso central.

Tabla 29: Variables cuantitativas relacionadas con infección grave (neumonía, mediastinitis y/o sepsis)

	Infección Grave	Media ± DS	P	RR IC 95 %
Edad	Si	63.4±10.9	0.009	3.4
	No	59.9±12.2		0.8-6.0
APACHE II	Si	14.1±5.2	0.0001	3.2
	No	10.9±4.1		2.1-4.3
Grado Funcional	Si	2.1±1.0	0.175	0.15
	No	1.0±0.9		-0.1-0.4
Tiempo VM	Si	39.1±50.9	0.0001	26.1
	No	12.9±22.4		15.7-36.5
Sangrado 24 h	Si	1368.3±1187.4	0.019	283.4
	No	1084.8±1101.6		46.8-520.0
FE%	Si	56.4±12.8	0.340	-1.22
	No	57.6±11.6		-3.7-1.3
Tiempo CEC	Si	137.8±42.8	0.0001	20.4
	No	114.4±41.3		10.7-30.1
Tiempo de Clampaje	Si	87.1±36.25	0.002	11.3
	No	75.7±30.5		4.0-18.6

Tabla 30: Variables cualitativas relacionadas con infección grave (neumonía, mediastinitis y/o sepsis)

VARIABLES	Infección Grave		RR	IC 95 %	p
	Si N(%)	No N(%)			
Sexo					
Hombre	63 (13.3)	409 (86.7)	1.260	0.85-1.86	0.245
Mujer	34 (10.6)	287 (89.4)			
Urgencia					
Si	10 (32.3)	21 (67.7)	2.83	1.6-4.8	0.002
No	87 (11.4)	677 (88.6)			
IAM previo					
Si	15 (13.4)	97 (86.6)	1.11	0.67-1.8	0.678
No	82 (12)	601 (88)			
Diagnóstico					
C. Isquémica	39 (13)	263 (87)			0.539
C. Valvular	53 (12.4)	374 (87.6)			
Aneurisma aorta	2 (16.7)	10 (83.3)			
CIA	1 (3)	32 (97)			
Otros	2 (9.5)	19 (90.5)			
Grado Funcional					
I	35 (12.5)	246 (87.5)			0.128
II	21 (8.5)	227 (91.5)			
III	32 (13.8)	200 (86.2)			
IV	9 (26.5)	25 (73.5)			
Reintubación					
Si	40 (69)	18 (31)	8.9	6.5-12.0	0.0001
No	57 (7.7)	680 (92.3)			
Infarto Perioperatorio					
Si	24 (27.3)	64 (72.7)	2.6	1.7-3.9	0.0001
No	73 (10.3)	634 (89.7)			
EPOC					
Si	18 (11)	146 (89)	0.877	0.54-1.4	0.590
No	79 (12.5)	552 (87.5)			
Diabetes					
Si	35 (17.2)	169 (82.8)	1.6	1.1-2.4	0.012
No	62 (10.5)	529 (89.5)			
Obesidad					
Si	26 (16)	137 (84.0)	1.4	0.9-2.1	0.101
No	71 (11.2)	561 (88.8)			
BCIA					
Si	8 (17)	39 (83)	0.3	0.3-0.31	0.3
No	89 (11.9)	659 (88.1)			
Enf. Tronco					
Si	13 (17.6)	61 (82.4)	1.5	0.8-2.5	0.139
No	84 (11.7)	637 (88.3)			
N. Enteral					
Si	28 (75.7)	9 (24.3)	8.3	6.2-11.1	0.0001
No	69 (9.1)	689 (90.9)			
SNC					
Si	31 (47.7)	34 (52.3)	5.2	3.7-7.4	0.0001
No	66 (9)	664 (91)			
Sin CEC					
Si	87 (12.5)	611 (87.5)	1.2	0.6-2.2	0.543
No	10 (10.3)	87 (89.7)			

BCIA: Balón de contrapulsación intraaórtico; CEC: Circulación extracorpórea; SNC: Sistema nervioso central.

Tabla 31: Variables cuantitativas relacionadas con Neumonía.

	Neumonía	Media ± DS	P	RR IC 95 %
Edad	Si	65.2±108	0.005	5.2
	No	60.0±12.2		1.6-8.7
APACHE II	Si	15.5±5.2	0.0001	4.5
	No	11.0±4.2		3.3-5.8
Grado Funcional	Si	2.3±1.0	0.036	0.3
	No	2.0±0.9		0.02-0.6
Tiempo VM	Si	58.6±55.5	0.0001	45.4
	No	13.5±23.9		28.7-61.5
Sangrado 24 h	Si	1649.6±1399.7	0.009	569.4
	No	1086.1±1087.7		145.5-981.3
FE%	Si	56.0±12.3	0.371	-1.6
	No	57.6±11.7		-5.0-1.9
Tiempo CEC	Si	145.8±46.9	0.0001	30.8
	No	115.0±41.0		17.4-44.3
Tiempo de Clampaje	Si	92.8±41.8	0.018	16.7
	No	76.1±30.4		2.9-30.5
Nº Bolsas	Si	7.8±5.2	0.0001	4.2
	No	3.6±4.6		2.8-5.6

Tabla 32 : Variables cualitativas relacionadas con Neumonía

VARIABLES	Neumonía		RR	IC 95 %	p
	Si N(%)	No N(%)			
Sexo	Hombre	26 (5.5)	0.842	0.5-1.4	0.545
	Mujer	21 (6.5)			
Urgencia	Si	7 (22.6)	4.3	2.1-8.8	0.001
	No	40 (5.2)			
IAM previo	Si	9 (8)	1.4	0.7-2.9	0.304
	No	38 (5.6)			
Diagnóstico					0.447
C. Isquémica		16 (5.3)	286 (94.7)		
C. Valvular		26 (6.1)	401 (93.9)		
Aneurisma aorta		2 (16.7)	11 (83.3)		
CIA		1 (3)	32 (97)		
Otros		2 (9.5)	19 (90.5)		
Grado Funcional					0.013
I		13 (4.6)	268 (95.4)		
II		12(4.8)	236 (95.2)		
III		15 (6.5)	217 (93.5)		
IV		7 (20.6)	27 (79.4)		
Reintubación	Si	26 (44.8)	15.7	9.4-26.2	0.0001
	No	21 (2.8)			
Infarto Perioperatorio	Si	12 (13.6)	2.7	1.4-5.1	0.001
	No	13 35 (59)			
EPOC	Si	6 (3.7)	0.563	0.2-1.3	0.170
	No	41 (6.5)			
Diabetes	Si	18 (8.8)	1.8	1.0-3.2	0.041
	No	29 (4.9)			
Obesidad	Si	14(7.4)	1.3	0.7-2.5	0.379
	No	35 (5.5)			
BCIA	Si	5 (10.6)	1.8	0.7-4.5	0.189
	No	42 (5.6)			
Enf. Tronco	Si	7 (9.5)	1.7	0.8-3.6	0.191
	No	40 (5.5)			
N. Enteral	Si	20 (54.1)	15.2	9.4-24.4	0.0001
	No	27 (3.6)			
SNC	Si	22 (33.8)	9.8	5.9-16.5	0.0001
	No	25 (3.4)			
Sin CEC	Si	43 (6.2)	1.4	0.5-4.0	0.644
	No	4 (4.1)			

BCIA: Balón de contrapulsación intraaórtico; CEC: Circulación extracorpórea; SNC: Sistema nervioso central.

5

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio sugieren que el tiempo de almacenamiento de los concentrados de hematíes no aumenta la estancia en UCI, el tiempo de ventilación mecánica ni la tasa de infarto perioperatorio. De hecho, hay escasas diferencias en el análisis multivariante realizado con toda la población de pacientes (n:795) y en el llevado a cabo con la población de pacientes transfundidos (n:585), donde se incluyen las variables relacionadas con el tiempo de almacenamiento. Por el contrario, la transfusión de RBCs almacenados durante más de 28 días puede favorecer el desarrollo de neumonía nosocomial.

El tiempo de almacenamiento disminuye la capacidad de los hematíes para deformarse (95) y descargar oxígeno en la perifería, pudiendo favorecer el grado de isquemia visceral (54). Además, los leucocitos presentes en las bolsas de RBCs pueden tener efectos deletéreos sobre el sistema inmune del receptor (7,91), provocando un estado de inmunosupresión que favorece el desarrollo de infecciones postquirúrgicas (efecto TRIM). Las sustancias bioactivas liberadas por los leucocitos en forma tiempo-dependiente, acumuladas durante su almacenamiento, parecen responsables del efecto TRIM. Si todos estos efectos fueran clínicamente importantes, la transfusión de sangre desleucocitada o de sangre con cortos períodos de almacenamiento podría disminuir la morbilidad. Además, la desleucocitación prealmacenamiento tendría ventajas sobre la desleucocitación postalmacenamiento, puesto que en el primer caso se acumularían menos sustancias bioactivas en las bolsas de RBCs.

5. DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio sugieren que el tiempo de almacenamiento de los concentrados de hematíes no aumenta la estancia en UCI, el tiempo de ventilación mecánica ni la tasa de infarto perioperatorio. De hecho, hay escasas diferencias en el análisis multivariante realizado con toda la población de pacientes (n:795) y en el llevado a cabo con la población de pacientes transfundidos (n:585), donde se incluyen las variables relacionadas con el tiempo de almacenamiento. Por el contrario, la transfusión de RBCs almacenados durante más de 28 días puede favorecer el desarrollo de neumonía nosocomial.

El tiempo de almacenamiento disminuye la capacidad de los hematíes para deformarse (95) y descargar oxígeno en la perifería, pudiendo favorecer el grado de isquemia visceral (54). Además, los leucocitos presentes en las bolsas de RBCs pueden tener efectos deletéreos sobre el sistema inmune del receptor (7,91), provocando un estado de inmunosupresión que favorece el desarrollo de infecciones postquirúrgicas (efecto TRIM). Las sustancias bioactivas liberadas por los leucocitos en forma tiempo-dependiente, acumuladas durante su almacenamiento, parecen responsables del efecto TRIM. Si todos estos efectos fueran clínicamente importantes, la transfusión de sangre desleucocitada o de sangre con cortos períodos de almacenamiento podría disminuir la morbilidad. Además, la desleucocitación prealmacenamiento tendría ventajas sobre la desleucocitación postalmacenamiento, puesto que en el primer caso se acumularían menos sustancias bioactivas en las bolsas de RBCs.

5.1. Estancia en UCI como marcador de morbilidad global

Los efectos deletéreos del almacenamiento pueden ser valorados por la estancia en UCI, como marcador subrogado de morbilidad postquirúrgica. Debido a que la sangre almacenada puede tener consecuencias adversas, no sería éticamente defendible un RCT que valore las consecuencias de transfundir sangre almacenada durante períodos prolongados, por lo que la relación entre tiempo de almacenamiento y estancia debería ser extraída de estudios observacionales (91). Esta asociación ha sido valorada recientemente en un estudio observacional de 268 pacientes sometidos a cirugía cardíaca (107), tras ajustar para el efecto de numerosas variables de confusión relacionadas con la gravedad del paciente y la dificultad de la intervención quirúrgica. No pudo demostrarse una asociación entre almacenamiento y estancia hospitalaria. En nuestro estudio, los pacientes con estancia > 4 días tuvieron un promedio tiempo de almacenamiento de la bolsa más vieja significativamente superior al de los pacientes con estancia inferior ≤ 4 días (tabla 21, $p=.023$). Sin embargo, esta asociación no fue significativa en el análisis multivariante (tabla 22). El resto de las variables que miden el tiempo de almacenamiento tampoco se asociaron con estancia en UCI prolongada.

Los resultados de la desleucocitación sobre la estancia hospitalaria en cirugía cardíaca son contradictorios. Dos RCTs han evaluado la relación entre desleucocitación y estancia hospitalaria. Gott et al. (90) diseñaron 4 estrategias dirigidas a minimizar los efectos deletéreos de la circulación extracorpórea en 400 pacientes estratificados en alto, medio y bajo riesgo, antes de la cirugía. La transfusión de sangre desleucocitada fue una de las intervenciones estudiadas. La estancia disminuyó en un día ($p=0.05$) solo en pacientes de bajo riesgo, no

encontrándose beneficio en pacientes de riesgo más elevado. En el RCT de van de Watering et al. (18) no hubo diferencias en la estancia entre los pacientes transfundidos con sangre conteniendo leucocitos y aquellos transfundidos con sangre desleucocitada. Además, la desleucocitación prealmacenamiento no tuvo ventaja alguna sobre la desleucocitación postalmacenamiento. Sin embargo, la mortalidad fue inferior en pacientes transfundidos con sangre desleucocitada, cuando el número de unidades transfundidas fue superior a tres.

Como en otros trabajos (113), existe una relación entre el número de unidades de RBCs transfundidas y la estancia en UCI (tabla 22). Nuestros resultados sugieren que esta asociación es independiente del almacenamiento prolongado de los RBCs.

5.2. Tiempo de ventilación mecánica superior a 24 horas e incremento de la tasa de infarto perioperatorio

Es posible que el efecto deletéreo del almacenamiento sea lo suficientemente pequeño como para ser detectado por un incremento en la estancia hospitalaria (91). Por ese motivo, nosotros medimos el efecto del tiempo de almacenamiento sobre dos órganos frecuentemente afectados en la cirugía cardíaca, el pulmón y el corazón, hipotetizando que el efecto deletéreo de la transfusión sería más evidente en estos órganos. Como marcadores subrogados usamos el tiempo de ventilación mecánica igual o superior a 24 horas ($TVM \geq 24$ h) y la tasa de infarto perioperatorio (POMI).

Este estudio demuestra que el tiempo de ventilación mecánica prolongado se asocia con el número de unidades transfundidas, pero no con un

tiempo prolongado de almacenamiento de los RBCs (tabla 22). Es posible que las transfusiones alogénicas puedan ejercer otros efectos deletéreos que no han sido reconocidos y que expliquen la asociación entre el número de unidades transfundidas y la ventilación prolongada (tabla 7), pero no entre el tiempo de almacenamiento y ésta última variable.

Varios estudios observacionales con análisis multivariante han demostrado que las transfusiones de sangre alogénica se asocia a ventilación mecánica prolongada (32,97), siendo incluso predictora de extubación tardía (32). La administración intraoperatoria de RBC puede ser la variable independiente más importante en predecir el TVM prolongado y la estancia en UCI (97). Por el contrario, en pacientes no sometidos a cirugía cardíaca, las transfusiones sanguíneas no mejoran los resultados relacionados con la ventilación mecánica (114).

La tasa de POMI fue superior en pacientes transfundidos (tabla 2). Spiess et al (65) realizaron un estudio multicéntrico con 2202 pacientes intervenidos de CABG. El valor del hematocrito al ingreso en UCI fue categorizado en 3 grupos: Alto ($\geq 34\%$), medio (25% a 33%) y bajo ($\leq 24\%$). Un hematocrito alto fue el predictor más significativo de resultados adversos (RR 2,22; IC 95%:1.04-4.76). El hematocrito elevado se asoció con incremento de POMI (8,3% vs. 5,5% vs. 3,6%; $p \leq .03$, alto, medio, bajo). Otros autores (64) encontraron que la transfusión liberal tiene consecuencias adversas en cirugía cardíaca. Nuestro estudio no soporta una asociación entre transfusión sanguínea e isquemia perioperatoria (tabla 22). Si esta relación realmente existe, nuestros datos sugieren que no está causada por el tiempo de almacenamiento de los concentrados de hematíes (tablas 21 y 22).

Por consiguiente, los resultados de este estudio no soportan la hipótesis de que el tiempo de almacenamiento prolongado de los RBCs altere la función cardiorespiratoria en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

5.3. Infección postoperatoria severa.

Por último, se estudió la relación entre tiempo de almacenamiento e infección postquirúrgica severa. Estudios previos han documentado una estrecha relación entre transfusión e infección postquirúrgica en pacientes sometidos a cirugía cardíaca (9,18,19,83,85,115,116). Un estudio caso-control de nuestro grupo demostró que la transfusión de ≥ 4 unidades de componentes sanguíneos se asoció independientemente con la adquisición de neumonía nosocomial (19). Esta asociación parece exclusiva entre RBC y neumonía y no entre otros componentes sanguíneos y otras infecciones severas (9). Aunque muchos investigadores han observado una asociación entre transfusión e infección, hasta nuestro conocimiento, sólo el estudio realizado por Vamvakas et al. (86) ha estudiado la influencia del tiempo de almacenamiento sobre el desarrollo de infección postquirúrgica, en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Este estudio difiere del de Vamvakas et al. en que solamente el tiempo de almacenamiento de la unidad más vieja fue predictor de neumonía ($p = .0001$), pero no la media del tiempo de almacenamiento de todas las unidades transfundidas ($p = .566$). (tabla 21), lo que sugiere que solo las unidades almacenadas durante períodos prolongados tienen la capacidad de asociarse a neumonía.

Es posible que los pacientes más graves precisaran de más unidades de sangre y tuvieran mayor probabilidad de ser transfundidos con unidades más viejas. Si fuera así, la bolsa más vieja sería únicamente un marcador subrogado de politransfusión o de gravedad. Por esa razón, el tiempo de almacenamiento de la bolsa más joven fue incluido en el análisis, puesto que los pacientes graves politransfundidos también tendrían una alta probabilidad de ser transfundidos con unidades jóvenes. De hecho, los pacientes con neumonía tenían un promedio de tiempo de almacenamiento de la bolsa más joven significativamente inferior al de los pacientes sin neumonía (tabla 21). Sin embargo, el análisis multivariante mostró que solamente el tiempo de almacenamiento de la bolsa más vieja, y no el de la bolsa más joven, influenciaba la adquisición de neumonía, sugiriendo que el almacenamiento prolongado puede ser un factor independiente para desarrollar neumonía nosocomial. Diversos estudios (7,91,97,98,101) han mostrado que las sustancias bioactivas liberadas de los leucocitos se acumulan de forma tiempo dependiente y los resultados de este estudio soportan que las unidades de más de 4 semanas pueden tener un efecto deletéreo sobre el sistema inmune del receptor, favoreciendo la adquisición de neumonía nosocomial.

6

LIMITACIONES

6. LIMITACIONES

Este trabajo tiene limitaciones. Debe quedar establecido que este estudio tiene las limitaciones inherentes a un diseño observacional en el establecimiento de relaciones causales. Además, la neumonía nosocomial es una entidad grave, que aumenta la estancia hospitalaria (9,14) y se asocia a ventilación mecánica prolongada (117). Sin embargo, en este trabajo, el tiempo de almacenamiento se asocia a neumonía, pero no a una ventilación mecánica y/o estancia prolongadas. Esta discordancia pudiera explicarse porque la influencia del almacenamiento sobre neumonía, aunque presente (tabla 22), fuera pequeña. Por último, el tiempo de almacenamiento puede tener efectos deletéreos no considerados con las variables subrogadas de morbilidad usadas en este estudio. Otros múltiples factores relacionados con la dificultad de la cirugía, personal, equipamiento y manipulación pueden haber sido involuntariamente no considerados.

Hay que considerar que hasta la fecha este es el único trabajo que mide la relación tiempo de almacenamiento/morbilidad a cuatro niveles escalonados, de más genéricos a más concretos. De ser, por ahora, el único, nacen sus limitaciones.

7

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

Del análisis de los resultados de este trabajo se han extraído las siguientes:

- 1) En este estudio se ha fracasado en demostrar un incremento de la morbilidad, medida mediante diferentes variables subrogadas, con la transfusión de RBCs almacenados durante períodos prolongados, en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. De hecho, hay escasas diferencias en el análisis multivariante realizado con toda la población de pacientes (n:795) y en el llevado a cabo con la población de pacientes transfundidos (n:585), donde se incluyen las variables relacionadas con el tiempo de almacenamiento.
- 2) Se ha observado un incremento en la tasa de neumonía cuando se transfunden hematíes almacenados durante más de 4 semanas, siendo esta la infección nosocomial más frecuente en cirugía cardíaca con una alta mortalidad atribuible.
- 3) Por tanto, hasta que se confirme por otros estudios, se puede pensar que la transfusión de sangre almacenada durante menos de 4 semanas podría disminuir la tasa de neumonía nosocomial en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

8

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA :

1. Lawrence L. Detailed diagnoses and procedures for patients discharged from short stay hospitals, United States. 1984 Hyattsville, MD: *National Center for Health Statistics*, 1986:169.
2. Michalopoulos A, Tzelepis G, Dafni U et al. Determinants of hospital mortality after coronary artery bypass grafting. *Chest* 1999; 115:1598-1603.
3. L. Henry Edmunds, JR. Cardiac Surgery in the adult. McGraw-Hill.1997.
4. Miedzinski LG, Keren G. Serious infections complications of open heart surgery. *Ann J Surgery* 1982; 33:302-304.
5. Kaiser AB. Risk factors for infection in cardiac surgery: Will the real culprit please stand up. *Infect Control* 1984; 5: 369-370.
6. Rebollo MH, Bernal JM, Robasa JM, Revuelta JM: Nosocomial infections in patients having cardiovascular operations. A multivariate analysis of risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112:908-913.
7. Leal SR, De Luis JC, Márquez JA, Jara I. Transfusion as risk factor for infection in UCI. *Clin Pulm Med* 1999; 6:236-240.

8. Kollef MH, Sharpless L, Vlanik J, Pasque C, Murphy D, Fraser VJ. The impact of nosocomial infections on patient outcomes following cardiac surgery. *Chest* 1997;112:666-675.
9. Leal SR, Rincón MD, García A, Herruzo A, Camacho P et al. Transfusion of blood components and postoperative infection in patients undergoing cardiac surgery. *Chest* 2001;119:1461-1468.
10. Leal SR, Amaya R, Herruzo A et al. Neumonía en pacientes Quirúrgicos Graves. Implicaciones terapéuticas de la neumonía nosocomial grave. EDIKA MED 2000. Capítulo 14;199-213.
11. The British Thoracic Society Research Committee and public health laboratory service community acquired pneumonia in adults in british hospital in 1982-1983. A survey of aetiology, mortality, prognostic factors and outcome. *QJ Med* 1987;62:195-200.
12. Craven D, Stager K et al. Epidemiology of nosocomial pneumonia. New perspectives on a old disease. *Chest* 1995;108 (supl):1S-16S.
13. Alvarez Lerma F, Alvarez Sánchez B. Medicina Crítica Práctica. SEMIUC 1996.

14. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients. A cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993;94:281-288.
15. Malonary S, Jarvis W et al. Epidemic nosocomial pneumonia in the intensive care unit. *Clinics in Chest Med* 1995;16:209-223.
16. Gaynes R, Bizek B, Mowry-Hawley. Risk factor for nosocomial pneumonia after coronary artery bypass graft operations. *Ann Thorac Surg* 1991; 51:215-218.
17. Blajchman MA. Allogenic blood transfusion, inmunomodulation, and postoperative bacterial infection: Do we have the answers yet? *Transfusion* 1997;37:121-125.
18. Van Watering LMG, Hermans J, Houbiers JGA et al. Beneficial effects of leukocyte depletion of transfused blood on postoperative complications in patients undergoing cardiac surgery. A randomized clinical trial. *Circulation* 1998; 97:562-568.
19. Leal SR, Márquez JM, García-Curiel A et al. Nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. *Crit Care Med* 2000;28:935-940.

20. Niedeman MS, Fein AM. Sepsis and syndrome, the adult respiratory distress syndrome, and nosocomial pneumonia; a common clinical sequence. *Clin Chest Med*. 1990; 11:663-665.
21. Douglas C, Addonizio P, Hoperman AR. A practical approach to prosthetic Valve Endocarditis. *Ann Thorac Surg* 1990;49:454-457.
22. Clarke DE, Kimmeldman J, Raffin TA. The evaluation of fever in the intensive care unit. *Chest* 1991; 100:213-220.
23. Tu JV, Mazer CD, Levinton C, Armstrong PW, Naylor CD. A predictive index for length of stay in the intensive care unit following cardiac surgery. *CMAJ* 1994;151(2):177-185.
24. Lazar HI, Fitzgerald C, Gross S, Heeren T, Aldea GS, Shemin RJ. Determinants of length of stay after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1995;92(9 Suppl):II20-24.
25. Doering LV, Esmailian F, Imperial-Perez F, Monsein S. Determinants of intensive care unit length of stay after coronary artery bypass graft surgery. *Heart Lung* 2001;30(1):9-17.
26. Reich DL, Bodian CA, Krol M, Kuroda M, Osinski T, Thys DM: Intraoperative hemodynamic predictors of mortality, stroke, and myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg* 1999;89(4):814-22.

27. Danlin LG, Olin C, Svedjeholm R. Perioperative myocardial infarction in cardiac surgery: risk factors and consequences. A case control study. *Scand Cardiovasc* 2000;34(5):522-527.
28. Ranucci M, Frigiola A, Menicanti L et al. Risk factors for fatal myocardial infarction after coronary bypass graft surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2001;18(5):322-329
29. Almansi GH, Schowalter T, Nicolosi et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event?. *Ann Surg* 1997;226(4):501-511.
30. Thompson MJ, Elton RA, Mankad PA et al. Prediction of requirement for, and outcome of, prolonged mechanical ventilation following cardiac surgery. *Cardiovasc Surg* 1997;5(4):376-381.
31. Moulton MJ, Creswell LL, Mackey ME et al. Reexploration for bleeding is a risk factor for adverse outcomes after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111(5):1037-1046.
32. Habib RH, Zacharias A, Engoren M. Determinants of prolonged mechanical ventilation after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1996;62(4):1164-1171.

33. Practice Guidelines for blood component therapy. A report by the American Society of Anaesthesiologist Task Force on Blood component Therapy. *Anaesthesiology* 1996;84:732-747.
34. Haller M, Forst H. Red cell transfusion therapy in the critical care setting. *Transf Sci* 1997;18:459-477.
35. Hébert PC, Hu LQ, Biro GP. Review of physiologic mechanisms in response to anaemia. *Can Med Assoc* 1997;156:S27-S40.
36. Shoemaker WC, Appel PL, Kram Hb, Waxmank K, Lee TS. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutics goals in high-risk surgical patients. *Chest* 1988;94.1176-1186.
37. Hébert PC, Wells G, Tweeddale M, Martin C, Marshall J et al. Does transfusion practice affect mortality in critically ill patients? *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1618-1623.
38. Hébert PC and Chin-Yee. Should Old Red Cells be Transfused in Critically ill patients?. 21 st international symposium on intensive care and emergency medicine, Brussels, March 19-22, 2001.
39. Ronco JJ, Fenwick JC, Tweeddale MG et al. Identification of the critical oxygen delivery for anaerobic metabolism in critically ill septic and nonseptic humans. *JAMA* 1993;270:1724-1730.

40. Shibutani K, Komatsu JC, Kubal K et al. Critical level of oxygen delivery in anesthetized man. *Crit Care Med* 1983;11:640-643.
41. Fitzgerald R, Potter RF, Dietz G, Kovacs M, Sibbald WJ. The effect of transfusing aged red blood cells in oxygen supply dependency. *Chest* 106:55S (Abst).
42. Sielenkamper A, D'Almeida M, White M et al. Diaspirin crosslinked hemoglobin (DCLHb) increases oxygen uptake in septic, oxygen supply-dependent rats. American Thoracic Society International Conference 1996.(Abst).
43. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *N Engl Med* 1995;333:1025-1032.
44. Boyd O, Ground M, Bennett D. A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high risk surgical patients. *JAMA* 1993;270:2699-2707.
45. Ronco JJ, Montaner JSG, Fenwick JC et al. Pathologic dependence of oxygen consumption on oxygen delivery in acute respiratory failure secondary to AIDS-related *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest* 1990;98:1463-1466.

46. Fewick JC, Dodek PM, Ronco JJ et al. Increases concentrations of plasma lactate predict pathologic dependence of oxygen consumption on oxygen delivery in patients with adult respiratory distress syndrome. *J Crit Care* 1990;5:81-86.
47. Ronco JJ, Phang PT, Walley KR et al. Oxygen consumption is independent of changes in oxygen delivery in severe adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1992;143:1267-1273.
48. Shah Dm, Gottlieb Me, Rahm RL et al. Failure of red blood cell transfusion to increase oxygen transport or mixed venous PO₂ in injured patients. *J Trauma* 1982;22:741-746.
49. Steffes CP, Bender JS, Levison MA. Blood transfusion and oxygen consumption in surgical sepsis, *Crit Care Med* 1991;19:512-517.
50. Babineau TJ, Dzik WH, Borlase BC et al. Reevaluation of current transfusion practices in patients in surgical intensive care units. *Am J Surg* 1992;164:22-25.
51. Gilbert EM, Haupt MT, Mandanas RY, Huaranga AJ, Carlson RW. The effect of fluid loading, blood transfusion, and catecholamine infusion on oxygen delivery and consumption in patients with sepsis. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:873-878.

52. Dietrich KA, Conrad SA, Hebert CA et al. Cardiovascular and metabolic response to red blood cell transfusion in critically ill volume-resuscitated nonsurgical patients. *Crit Care Med* 1990;18:940-944.
53. Conrad SA, Dietrich KA, Hebert CA et al. Effect of red cell transfusion on oxygen consumption following fluid resuscitation in septic shock. *Cis Shock* 1990;31:419-429.
54. Marik PE, Sibbad WJ. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 1993;269:3024-3029.
55. Lorente JA, De Pablo R, Renes E et al. Effects of blood transfusion on oxygen transport variables in severe sepsis. *Crit Care Med* 1993;21:1312-1318.
56. Mink RB, Pollack MM. Effect of blood transfusion on oxygen consumption in pediatric septic shock. *Crit Care Med* 1990;18:1087-1091.
57. Lucking SE, Williams TM, Chaten FC et al. Dependence of oxygen consumption on oxygen delivery in children with hyperdynamic septic shock and low oxygen extraction. *Crit Care Med* 1990;18:1316-1319.
58. Leal SR, Jiménez PI, Márquez JA y col. Transfusion de hemoderivados en cirugía cardíaca. *Med Intensiva* 1995; 19:20-27.

59. Goodnough LT, Johston M, Toy PT. Transfusion Medicine Academic Award Group. The variability of Trasnfusion practice in coronary bypass surgery. *JAMA* 1991;265:86-90.
60. Leal SR, Jara I, Román MJ. Transfusión de concentrado de hematíes e infección postquirúrgica en pacientes críticos. *Med Clin (Barc)* 2000;115:625-629.
61. Leal SR, Jiménez PI, Márquez JA y col. Aportes de sangre a pacientes intervenidos de cirugía cardíaca: ¿pueden cambiarse los hábitos transfusionales? *Med Clin (Barc)* 1996;106:368-371.
62. Goodnough LT, Despostis GJ, Hogue CW et al. On the need for improved transfusion indicators in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1995;60:473-480.
63. Blumberg N, Heal J. Transfusion and recipient immune function. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113:246-253.
64. Johnson RG, Thurer RL, Kruskall MS et al. Comparison of two transfusion strategies after elective operations for myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:307-314.
65. Spiess BD, Ley C, Body SC et al. Hematocrit value on intensive care unit entry influences the frequency of Q-wave myocardial infarction after

coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:460-467.

66. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999;340:404-417.

67. Busch ORC, Hop WCJ, van Papendrecht MAWH et al. Blood transfusions and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1993;328:1372-1376.

68. Heiss MM, Mempel W, Jausch K-W et al. Beneficial effect of autologous blood transfusion on infectious complications after colorectal cancer surgery. *Lancet* 1993;342:1328-1333.

69. Houbiers JGA, Brand A, van de Watering LMG et al. Randomized controlled trial comparing transfusion of leukocyte-depleted or buffy-coat-depleted blood in surgery for colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994;344:573-578.

70. Jensen Ls, Kissmeyer-Nielsen P, Wolff B et al. Randomized comparison of leukocyte-depleted versus buffy-coat-poor blood transfusion and complications after colorectal surgery. *Lancet* 1996;348:841-845.

71. Jensen LS, Andersen AJ, Christiansen PM et al. Postoperative infection and natural killer cell function following blood transfusion in patients undergoing elective colorectal surgery. *Br J Surg* 1992;79:513-516.

72. Tartter Pi, Mohandas K, Azar P et al. Randomized trial comparing packed red cell blood transfusion with and without leukocyte depletion for gastrointestinal surgery. *Am J Surg* 1998;176:462-466.
73. Heiss MN, Mempel W, Delanoff C et al . Blood transfusion-modulated tumor recurrence: first results of a randomized study of autologous versus allogenic blood transfusion in colorectal cancer surgery. *J Clin Oncol* 1994;12:1859-1867.
74. Busch ORC, Hop WCJ, Marquet RL et al. Autologous blood and infections after colorectal surgery. *Lancet* 1994;343:668-669.
75. Opelz G, Sengar DP, Mickey MR et al. Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants . *Transplant Proc* 1973;5:253-259.
76. Opelz G, Vanrenterghem Y, Kirste G et al. Prospective evaluation of pretransplant blood transfusion in cadaver kidney recipients. *Transplantation* 1997;63:964-967.
77. Gantt CL. Red blood cells for cancer patients. *Lancet* 1981;2:363.
78. Tartter PI, Quintero S, Barron DM. Perioperative blood transfusion associated with infectious complications after colorectal cancer operations. *Am J Surg* 1986;152:479-482.

79. Tartter PI. Blood transfusions and infectious complications following colorectal cancer surgery. *Br J Surg* 1988;75:789-792.
80. Tartter PI, Driefuss RM, Malon AM et al. Relationship of operative septic complications and blood transfusion in patients with Crohn's Disease. *Am J Surg* 1988;155:43-48.
81. Braga M, Vignali A, Radaelli G, Gianotti L et al. Association between perioperative blood transfusion and postoperative infection in patients having elective operations for gastrointestinal cancer. *Eur J Surg* 1992;158:531-536.
82. Vignali A, Braga M, Gianotti L et al. A single unit of transfused allogenic blood increases postoperative infections. *Vox Sang* 1996;71:170-175.
83. Miholic J, Hudec M, Domanig E, Hiertz H et al. Risk factors for severe bacterial infections after valve replacement and aortocornary bypass operations: analysis of 246 cases by logistic regression. *Ann Thorac Surg* 1985;40:224-228.
84. Ottino G, De Paulis R, Pansino Rocca G et al. Major sternal wound infection after open-heart surgery: a multivariate analysis of risk factors in 2,579 consecutive operative procedures. *Ann Thorac Surg* 1987;44:173-179.

85. Murphy PJ, Connery C, Hicks GL et al. Homologous blood transfusion as a risk factor for postoperative infection after coronary bypass graft operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:1092-1099.
86. Vamvakas EC, Carven JH. Transfusion and postoperative pneumonia in coronary artery bypass graft surgery: effect of the length of storage of transfused red cells. *Transfusion* 1999;39:701-710.
87. Vamvakas EC. Transfusion-associated cancer recurrence and postoperative infection: meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *Transfusion* 1996;36:175-186.
88. Blumberg N, Heal JM. Effects of transfusion on immune function: cancer recurrence and infection. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:371-379.
89. Vamvakas E, Moore SB,. Blood transfusions and postoperative septic complications. *Transfusion* 1994;34:714-727.
90. Gott JP, Cooper WA, Schmidt FE et al. Modifying risk for extracorporeal circulation: trial of four antiinflammatory strategies. *Ann Thorac Surg* 1998;66:747-54.
91. Vamvakas EC, Blajchman MA. Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: fact or fiction?. *Blood* 2001;Vol 97 (5):1180-1195.

92. Real Decreto 1854/1993. Boletín Oficial del Estado 1993;278:32630-32636.
93. Chin-Yee I, Arya N, D'Almeida M et al. The red cell stored lesion and its implication for transfusion. *Transfus Sci* 1997;18:447-458.
94. Greenwalt TJ, Bryan DJ, Dumaswala UJ et al. Erythrocyte membrane vesiculation and changes in membrane components during storage in citrate-phosphate-dextrose-adenine-1. *Vox Sang* 1984;47:261-270.
95. Card RT, Fergusson DJ. Relationship of post-transfusion viability to deformability of stored red cells. *Br J Haematol* 1983;53:237-240.
96. Dennis RC, Hechtman RC, Berger RL et al. Transfusion of 2,3-DPG-enriched red blood cells to improve cardiac function. *Ann Thorac Surg* 1978;26:106-113.
97. Fransen E, Maessen J, Dentener M et al. Impact of blood transfusions on inflammatory Mediator release in patients undergoing cardiac surgery. *Chest* 1999;116:1233-1239.
98. Hammer JH, Mynster T, Reimert CM et al. reduction of bioactive substances in stored donor blood: prestorage versus bedside leucofiltration. *Eur J Haematol* 1999;63:29:34.

99. Nielsen HJ, Edvarsen L, Vagsgaard K, Dybkjaer E et al. Time-dependent histamine release from stored human blood products. *Br J Surg* 1996;83:259-262.
100. Nielsen HJ, Reimert CM, Pedersen AN et al. Time-dependent, Spontaneous release of white cell- and platelet-derived bioactive substances from stored human blood. *Transfusion* 1996;36:960-965.
101. Mynster T, Hammer JH, Nielsen HJ. Prestorage and bedside leucofiltration of whole blood modulates storage-time-dependent suppression of in vitro TNF alpha release. *Br Haematology* 1999; 106:248-251.
102. Kristianson M, Soop M, Shanwell A et al. Prestorage versus bedside blood cell filtration of red blood cell concentrates: effects on the content of cytokines and soluble tumor necrosis factors receptors. *J Trauma* 1996;40:379-383.
103. Latham JT Jr, Bove JR, Weirich FL. Chemical and hematologic changes in stored CPDA-1 blood. *Transfusion* 1982;22:158-159.
104. Silliman CC, Clay KL, Thurman GW et al. Partial characterization of lipids that develop during the routine storage of blood and prime the neutrophil NADPH oxidase. *J Lab Clin Med* 1994;124:684-694.

105. Martin CM, Sibbald WJ, Lu X et al. Age of transfused red blood cells is associated with ICU length of stay. (Abst) *Clin Invest Med* 1994;17:124.
106. Purdy FR, Tweeddale MG, Merrck PM. Association of mortality with age of blood transfused in septic ICU patients. *Can J Anesth* 1997;44:1256-1261.
107. Vamvakas EC, Carven JH. Length of storage of transfused red cells and postoperative morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Transfusion* 2000;40:101-109.
108. Zallen G, Offner P, Moore E et al. Age of transfused blood is an independent risk factor for postinjury multiple organ failure. *Am J Surg* 1999;178:570-572.
109. Klein HG. Immunomodulatory aspects of transfusion. *Anesthesiology* 1999;91:861-865.
110. Blumberg N. Allogenic transfusion and infection: economic and clinical implications. *Semin Hematol* 1997;34:34-38.
111. Landers DF, Hill GE, Wong KC et al. Blood transfusion-induced immunomodulation. *Anesth Anlg* 1996;82:187-204.

112. Waymack JP, Balakrishnank K, McNeal N et al. Effect of blood transfusions on macrophage-lymphocyte interaction in an animal model. *Ann Surgery* 1986;204:681-685.
113. Michalopolus A, Tzelepis G, Pavlides G et al. Determinants of duration of ICU stay after coronary bypass graft surgery. *Br J Anaesth* 1996;77:208-212.
114. Hébert P, Blajchman MA, Cook DJ et al. Do blood transfusion improve outcomes related to mechanical ventilation?. *Chest* 2001;119:1850-1857.
115. Zacharias A, Habib RH. Factors predisposing to median sternotomy complications: deep vs superficial infection. *Chest* 1996;110:1173-1178.
116. Ryan T, Mc Carthy JF, Rady MY et al. Early bloodstream infection after cardiopulmonary bypass: frequency rate, risk factors, and implications. *Crit Care Med* 1997;25:2009-2014.
117. Cunnion KM, Webwe DJ, Broadhead WE et al. Risk factors for nosocomial pneumonia comparing adult critical-care populations. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:158-162.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

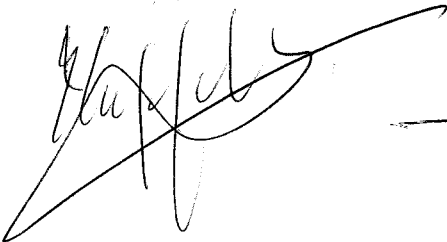
Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes:
en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de
Dña. Patricia López López
titulada Palacios sobre el uso de elucubraciones de
los concuberos de Navarra y sus hijos en fechas
relacionadas a ciertos católicos
acordó otorgarle la calificación de Satisfactorio cum laude
por Unanimitad (5 votos)

Sevilla, 1 de abril 2002


El Vocal,



El Presidente



El Vocal,



El Secretario,



El Vocal,



El Doctorado,

